

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N° 82

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Jacques, René CHAMPEYROUX

Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand
né le 27 août 1945 à Clermont-Ferrand - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1975

CONSIDÉRATIONS SUR LES HYPERTHYROIDIES
SANS HYPERTHYROXINÉMIE

Président : M. MEYNIEL, Professeur
Membres du Jury : M. TERRASSE, Professeur
Mlle RAMPON, Professeur
M. PLAGNE, Maître de Conférences Agrégé

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noëllet - AUBIERE

UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1975

N°

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)
par

Jacques, René CHAMPEYROUX

Interne des Hôpitaux de Clermont-Ferrand
né le 27 août 1945 à Clermont-Ferrand - 63 -

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1975

CONSIDÉRATIONS SUR LES HYPERTHYROIDIES
SANS HYPERTHYROXINÉMIE

Président : M. MEYNIEL, Professeur
Membres du Jury : M. TERRASSE, Professeur
Mlle RAMPON, Professeur
M. PLAGNE, Maître de Conférences Agrégé

Clermont-Reproduction, 64 avenue J. Noëllet - AUBIERE



UNIVERSITÉ DE CLERMONT —

Président : R. KOHLMULLER
Vice-Président : M. MALET
Secrétaire générale : Mme CHOPART

FACULTÉ DE MÉDECINE : Doyen : G. MEYNIEL
1er Vice-Doyen : P. LATAIX
2e Vice-Doyen : D. BOUCHER

Directeur Honoraire : M. MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. GERMAIN, PETIT,
THOMAS, VAURS, WILLEMIN-CLOG.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A
BAUDON	Clinique Obstétricale
BERGERON	Pathologie Médicale
CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine Sociale
CLUZEL	Bactériologie et Hygiène
COULET	Botanique et Microbiologie
DASTUGUE	Biochimie Médicale
DELAGE	Anatomie Pathologique
DUCHÊNE-MARULLAZ	Pharmacologie
FOURRIER	Pathologie Chirurgicale
GRAS	Clinique Médicale A
JACQUEMET	Technique Chirurgicale
JALLUT	Séméiologie Médicale
JANNY	Clinique Neuro-Chirurgicale
LATAIX	Clinique Chirurgicale B
MERCIER	Anatomie
MEYNIEL	Biophysique Médicale
MOLINA	Clinique Pneumo-Phtisiologique
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique
Mle RAMPON	Thérapeutique
RAYNAUD	Clinique Médicale Infantile
MM. ROUHER	Clinique Ophtalmologique
TERRASSE	Clinique Médicale B
THIEBLOT	Physiologie
TOURNILHAC	Clinique Neurologique
TURCHINI	Histologie Embryologie et Cytogénétique

II - PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM. ALFIERI	Biomathématiques informatique, Statistiques médicales
MENUT	Pédiatrie
NEVEU	Urologie
PIGNIDE	Médecine Générale
REY	Maladies infectieuses
VIALLET	Électro-Radiologie

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BOUCHER	Physiologie
BOURDEIX	Chirurgie Générale
GAILLARD DE COLLOGNY	Oto-Rhino-Laryngologie
GENTOU	Biochimie Médicale
GLANDDIER	Chirurgie Générale
MALET	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
MARCHEIX	Médecine Interne
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique
MM. MONTRIEUL	Neuro-Chirurgie
VENRIES DE LAGUILLAUMIE	Anatomie Pathologique

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. ALIX	Médecine Interne
BAGUET	Thérapeutique, Réanimation Médicale
BEYTOUT	Bactériologie - Virologie
BRUHAT	Gynécologie et Obstétrique
BUSSIERE	Rhumatologie
CATILINA	Médecine du Travail
CHABANNES	Neuro-Chirurgie
CHEMINAT	Pneumologie - Phtisiologie
CONSTANTIN	Anesthésiologie
COUDERT	Psychiatrie d'Adultes
Mme FONCK-CUSSAC	Anatomie - Pathologique
LAURAS	Chirurgie générale
Mme LAVARENNE	Pharmacologie médicale
MM. PÉRI	Stomatologie
PLAGNE	Cancérologie clinique
PLANCHE	Psychiatrie d'adultes

IV - MAITRES DE CONFÉRENCES (suite)

MM. ROZAN	Radiologie (Option Radiothérapie)
SOLÉ	Ophthalmologie
TEINTURIER	Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive
VANNEUVILLE	Anatomie et Organogénèse (Option Clinique : Chirurgie générale)
Mle VEYRE	Biophysique
M. VIALLET Jean-François	Radiologie (Option Radiodiagnostic)

V - MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

M. POURHADI	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
-------------	--

Attaché Principal de la Faculté de Médecine : F. BERTHON

Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de Thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation (Délibération du 6 Juin 1956).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance

A MA FEMME

A FABRICE ET FLORENCE

A MA SOEUR

A MON PARRAIN, en MÉMOIRE DE MA MARRAINE

A NOTRE PRÉSIDENT DE THESE

*Monsieur le Professeur MEYNIEL
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Biophysique
Biologiste des Hôpitaux
Docteur ès-Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Croix de Guerre T.O.E.
Commandeur des Palmes Académiques
Médaille d'Honneur de la Jeunesse et des Sports*

*Son enseignement et sa haute compétence ont marqué
tout le cours de nos études.*

*Spécialiste des hormones thyroïdiennes, il a bien voulu
inspirer ce travail. Nous sommes conscient de l'honneur
qu'il nous a fait de nous en avoir confié la réalisation.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A NOTRE JURY DE THESE

*Monsieur le Professeur TERRASSE
Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945 et des T.O.E.
Commandeur des Palmes Académiques*

*Puisse-t-il nous avoir communiqué de sa très grande culture
qui nous a tant séduit durant notre séjour dans son service.
Qu'il nous soit permis de le remercier de toute la compréhension
qu'il a su nous manifester.*

*Mademoiselle le Professeur RAMPON
Professeur de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques*

*En témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.
Nous avons eu le privilège d'être son élève et de pouvoir profiter
de ses conseils et de son immense savoir.
La bienveillance avec laquelle elle a accepté de juger cette thèse
témoigne de la gentillesse qu'elle a toujours eue à notre égard.*

*Monsieur le Professeur PLAGNE
Maître de Conférences Agrégé (Cancérologie Option Clinique)
Médecin des Hôpitaux*

*Nous avons été touché de l'accueil qu'il nous a réservé dans son
service.
Il nous a fait bénéficier de sa grande compétence dans l'élaboration
de ce travail.
Qu'il trouve ici le témoignage de nos respectueux remerciements.*

Monsieur le Professeur Agrégé BUSSIERE

Maître de Conférences Agrégé

(Rhumatologie)

*Il nous a toujours témoigné beaucoup de
sympathie.*

*Nous l'assurons, en cette occasion, de notre
fidèle attachement et de notre gratitude.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur BARRIER

Monsieur le Professeur GRAS

Monsieur le Professeur JANNY

Monsieur le Professeur PIGNIDE

A Monsieur le Professeur J.P. LUTON (Hôpital COCHIN)

*Qu'il nous soit permis de le remercier de la gentillesse qu'il nous
a toujours manifestée, ainsi que du remarquable enseignement
qu'il nous a prodigué.*

Nous remercions pour leur aide :

Monsieur M. DOLY

Madame le Docteur JOURDE

et tout le Service des Isotopes du Centre JEAN PERRIN.

A la mémoire de Mère MADELEINE de PAZZI

(Directrice C.M.P. Sainte-Marie)

*Pour les conseils et le soutien dont elle a toujours
su nous faire bénéficier.*

A TOUS MES CAMARADES

DE L'INTERNAT

A TOUS MES AMIS.

INTRODUCTION.

L'histoire des hyperthyroïdies a connu trois étapes :

- une étape clinique
- une étape métabolique
- une étape biologique.

I - L'étape clinique :

Le goître exophtalmique individualisé en 1839 par GRAVES et en 1840 par BASEDOW.

CHARCOT rapporte les premiers cas français entre 1856 et 1861.

En 1912, PLUMMER décrit l'adénome toxique.

2 - L'étape métabolique :

La mesure du métabolisme de base entre dans la pratique courante au début du XXe siècle et GILBERT-DREYFUS peut énoncer, dans sa thèse de 1930, que cet examen constitue le véritable baromètre de la thyrotoxicose.

3 - L'étape biologique :

Elle est marquée par :

- l'isolement de la tétraiodothyronine en 1915 par KENDALL,
- l'utilisation des radio-isotopes : HAMILTON et SOLEY, 1938.
- les épreuves dynamiques de stimulations (QUERIDO) et de freinations (WERNER).
- les différents modes d'appréciation de l'iodémie et de l'hormonémie.

Jusqu'aux années 50, il était habituel de rapporter le syndrome d'hyper-métabolisme des hyperthyroïdies à un excès de sécrétion de la thyroxine par la glande thyroïde.

La découverte d'une seconde molécule à activité hormonale, la triiodothyronine (T3) permettait de reconnaître, à côté des hyperthyroïdies dues à l'augmentation de thyroxine (T4), les thyrotoxicoses dues exclusivement à une hypersécrétion de triiodothyronine.

Nous nous proposons d'étudier successivement :

- 1 - La triiodothyronine
 - 2 - Les hyperthyroïdies à T3
-

LA 3, 5, 3' L TRIIODOTHYRONINE.

HISTORIQUE.

C'est en 1952 que GROSS et PITT-RIVERS (75) et, simultanément ROCHE, LISSITSKY et MICHEL (160) découvrent la :

3, 5, 3' L TRIIODOTHYRONINE

peu après, certaines de ses propriétés furent décrites (161 - 73).

- un pouvoir métabolique trois ou quatre fois supérieur à la thyroxine (118 - 76).
- une période beaucoup plus courte que celle de la thyroxine (203).

Mais il faudra attendre plus d'une quinzaine d'années pour que son rôle soit précisé, du fait, notamment, qu'il n'existait pas de méthodes pour séparer T4 et T3.

Néanmoins, durant cette période, diverses observations permettaient d'envisager une importante participation de cette hormone, tant en physiologie qu'en pathologie.

C'est d'abord MAC LAGAN (106) et ses collaborateurs qui, en 1957, publient le 1er cas d'hyperthyroïdie avec sécrétion préférentielle de T 3.

Puis surviennent les travaux de RUPP (1959), WERNER (1960), SHI-MAOKA (1963), CZERNIAK (1964) (46, 168, 187, 227).

Cependant, l'importance de ces observations fut estompée par le fait que les dosages de T3 sériques n'étaient ni exacts ni reproductibles quantitativement, et que sa contribution métabolique était purement spéculative. D'autre part, la concentration de T4 totale et libre, ainsi que la capacité de liaison de la TBG n'étaient pas mesurées.

Depuis 1967, l'intérêt pour T3 reprit, grâce à l'introduction de meilleures techniques de mesure, certaines utilisant la chromatographie gazeuse — HOLLANDER (1968) — (90 - 91), d'autres se basant sur le principe de la compétition — NAUMAN, 1967, STERLING 1969, BELLABARBA, 1972 (11, 135, 196, 198).

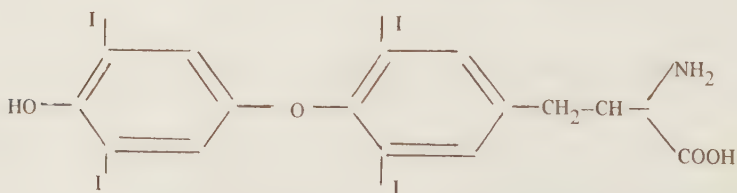
Cependant ces méthodes firent l'objet de nombreuses critiques quant à la valeur des résultats ; en effet, l'interférence avec la T4 contaminant la T3 et, surtout, l'existence d'une désiodation artificielle de T4 en T3 imposèrent d'utiliser de la T4 marquée pour calculer ce pourcentage de transformation. Toutefois, bien qu'il existe une variation entre les différentes valeurs, considérées comme normales, obtenues avec ces diverses méthodes, il fut néanmoins possible d'établir le rôle primordial de la T3 dans divers syndromes cliniques.

Plus récemment, le développement, à la suite de GHARIB (1970) (61) de la méthode radio-immunologique permit de confirmer la réelle importance de T3, tant dans la pathologie thyroïdienne que dans le maintien de l'euthyroïdie, faisant apparaître cette hormone comme peut-être la principale, sinon la véritable hormone iodée circulante (38).

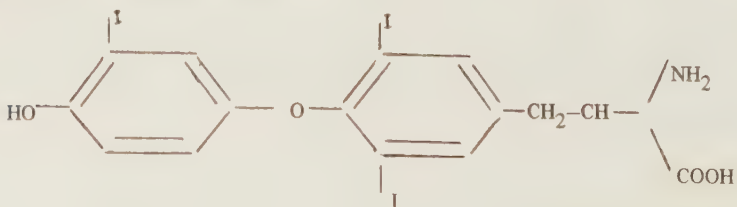
Ainsi, le concept de la « T3 Thyrotoxicose » commençait à devenir une réalité assise sur des bases fermes.

STRUCTURES CHIMIQUES DES HORMONES THYROIDIENNES.

1) La thyroxine -(T4) : 3, 3', 5, 5' L tétraiodothyronine.



2) la 3, 5, 3' L triiodothyronine (T3).



Des études cristallographiques récentes indiquent que dans la T3, l'iode en 3' se trouve en position distale, loin du noyau portant l'alanine. Cependant des observations antérieures indiquaient que l'iode en 3' se situait en position proximale. Il apparaît que les énergies relatives des 2 conformères seraient semblables et la barrière s'opposant à la rotation ne serait pas aussi importante qu'on le supposait antérieurement, car les 2 conformations distale et proximale peuvent être observées à l'état solide (28, 44).

PRINCIPE DU DOSAGE DE LA 3, 5, 3' L TRIIODOTHYRONINE.

A — La méthode par compétition.

Elle découle des principes décrits par STERLING, les principales étapes comprennent : (196 - 198)

- L'extraction de la T4 et T3 sérique par chromatographie sur une colonne de résine échangeuse d'ions — DOWEX 50 W — X 2 — 100 — 200 mesh ou Ag 1 X 2 — 200 — 400 mesh sous forme acétate.
- La séparation de T3 de la T4 par chromatographie sur papier (système Hexane amylique tertiaire : NH 3 — 1 : 5 : 5 : V/V/V/).
- La détermination de T3 par une technique de compétition.

L'hormone étant, d'une part, liée aux protéines et, d'autre part, à l'état libre, en état d'équilibre réversible, dépendant, notamment, de la quantité d'hormone totale. L'adjonction en quantité croissante d'hormone non marquée à un sérum contenant de l'hormone marquée provoque une modification de l'état d'équilibre primitif, proportionnelle à sa concentration, la saturation progressive des sites amenant une augmentation de la fraction libre, cette dernière peut alors être mesurée après séparation des deux phases.

La T3 éluée est dissoute dans une solution isotopique ^{131}I T3 permettant de déterminer la captation de la T3 radioactive par des éponges de résine sur

les échantillons et les standards contenant une quantité connue de T3 : ainsi, sera tracée la courbe étalon, ensuite les résultats de la captation par les éponges dans les échantillons inconnus seront lus sur cette courbe étalon.

La dernière étape consistera, après les résultats de la lecture sur la courbe et le pourcentage de la récupération finale de la T3 dans chaque échantillon, dans le calcul de la concentration sérique de l'hormone pour 100 ml.

B - La méthode de radio-immunologie.

Il s'agit d'une méthode qui applique le principe de la réaction entre un antigène et un anticorps spécifique ; par rapport à la technique de compétition, elle présente les avantages suivants (11, 37, 41, 61, 62).

- Simplification de la technique, sans extraction préalable,
- Amélioration de la précision,
- Plus grande sensibilité permettant de détecter des concentrations sériques de 50 ng/ml.

Une molécule comme la triiodothyronine, n'étant pas antigénique, il est nécessaire de la lier chimiquement à une grosse molécule protéique comme l'albumine bovine ou à une protéine synthétique comme la polylysine, l'acide polyglutamique (61, 113), la production d'anticorps dirigés contre T3 a été, pour la première fois, rapportée par BROWN par immunisation de lapin contre une condensation de T3 succinyl polylysine (22), mais les anticorps obtenus présentaient une réaction croisée avec la T4.

CHOPRA rencontre la même difficulté en utilisant la thyroglobuline comme haptène (41, 43). Depuis GHARIB, on obtient des anticorps spécifiques anti T3 par couplage à des albumines de différentes espèces (62). Les anticorps formés après injection à l'animal sont dirigés à la fois contre la partie albumine et contre l'haptène. Il est indispensable de se débarrasser de la protéine vectrice TBG, pour cela on utilise des corps inhibant la liaison de celle-ci avec les hormones thyroïdiennes, comme la Diphenyl Hydantoïne, la 3, 5, 3', 5' tétra chloro thyronine ou le salicylate sodique (113, 119, 127, 192).

Les anticorps ainsi formés seront spécifiques de la T3 et ne reconnaîtront pas la T4 avec laquelle ils se lient 1.000 fois moins, ni les autres dérivés des iodo-tyrosines et iodothyronines (112).

RÉSULTATS DE DOSAGE DE T3.

I - Par compétition.

		En η g / ml		
		Euthyroïdien	Hyperthyroïdien	Hypothyroïdien
NAUMAN (135)	1967	$3,30 \pm 0,70$		
STERLING (198)	1969	$2,20 \pm 0,27$	$7,52 \pm 2,82$	$0,98 \pm 0,48$
WAHNER (223)	1971	$2,43 \pm 0,40$	$6,71 \pm 2,53$	$1,87 \pm 0,92$
LARSEN (108)	1971	$1,80 \pm 0,40$	$6,70 \pm 3,30$	$0,66 \pm 0,39$
DUSSAULT (50)	1971	$0,98 \pm 0,48$	$4,43 \pm 0,51$	
BELLABARBA (11)	1972	$2,19 \pm 0,37$	$6,87 \pm 2,91$	$0,85 \pm 0,58$
WOEBER (228)	1970	$2,73 \pm 0,23$		

II - Par radio-immunologie.

		En η g / ml		
		Euthyroïdien	Hyperthyroïdien	Hypothyroïdien
GHABRIB (61)	1970	$2,18 \pm 0,55$	$7,60 \pm 2,89$	$1,03 \pm 0,43$
CHOPRA (37)	1971	$1,00 - 1,70$	$1,70 - 13,00$	
MITSUMA (127)	1971	$1,38 \pm 0,23$	$4,94 \pm 2,65$	$0,62 \pm 0,09$
LIEBLICH (119)	1972	$1,45 \pm 0,25$	$4,29 \pm 1,46$	$0,99 \pm 0,24$
CHOPRA (39)	1972	$1,12 \pm 0,03$	$4,80 \pm 0,42$	$0,40 \pm 0,08$
SNYDER (192)	1972	1,02		
LARSEN (113)	1972	$1,10 \pm 0,25$	$5,46 \pm 4,42$	$0,39 \pm 0,21$
BURGER (24)	1972	$1,53 \pm 0,58$		
SHAISSON (178)	1972	$1,00 \pm 1,40$	4,30	0,59
BELLABARBA (11)	1972	$1,86 \pm 0,73$	$5,37 \pm 2,17$	$0,58 \pm 0,22$
BRUNELLE (23)	1972	$1,32 \pm 0,25$		
HESCH (85)	1972	$1,35 \pm 0,29$		
SCHREIBER (181)	1972	$2,20 \pm 0,5$	$6,50 \pm 3,0$	$0,8 \pm 0,4$

Les résultats obtenus par la méthode par compétition sont, en moyenne supérieurs à ceux obtenus par la méthode radio-immunologique : ceci conduit à plusieurs remarques (41, 127, 119, 50) :

- Certains artefacts seraient inhérents à la méthode par compétition, tendant à élever faussement les valeurs de T3 :
 - séparation chromatographique incomplète entre T3 et T4,
 - désiodation de la T4 en T3 au cours de la mise en œuvre de la technique (52).

Cependant, BELLABARBA 1972, WAHNER 1971, ROW 1971, pratiquant des études sur des sérums euthyroïdiens ou hypothyroïdiens, enrichis avec des quantités croissantes de T4, n'ont pas retrouvé d'augmentation significative de la valeur de base T3 (11, 166, 223).

Par ailleurs, la technique par dosage radio-immunologique, bien qu'ayant de nombreux avantages, tant pour la facilité que pour la rigueur des résultats, peut, néanmoins, influencer dans le sens de la sous-estimation des valeurs réelles de T3, par l'interférence des protéines sériques avec la réaction antigène-anticorps et, notamment, par la TBG qui possède une affinité assez forte pour la T3 entre en compétition pour la liaison de cette hormone avec les anticorps. (11)

GENESE DE LA T3 INTRA-THYROIDIENNE.

I - Rappel concernant la concentration et l'incorporation des iodures aux acides aminés et la synthèse des iodotyrosines.

Pénétration de l'iodure passive et active, cette dernière, plus importante, nécessite la présence d'un transporteur : ce sont des lécithines qui fixent l'iode de façon réversible au moyen de l'N quaternaire de la choline.

L'énergie de fonctionnement provient de l'ATP grâce à un système ATPasique. Mais la spécificité de ce système n'est pas absolue : d'autres anions de même charge et de même volume moléculaire que l'iodure sont captés (perchlorate, monofluorosulfonate) (193).

Dans les cellules épithéliales du follicule, sous l'action de peroxydases et du fait de la présence d'eau oxygénée, l'iodure est oxydé en iode actif élémentaire (6).

L'ion activé est fixé sur les radicaux tyrosyls accessibles de la thyroglobuline, conduisant à la formation de moniodotyrosyls et de diiodotyrosyls.

Au cours de cette réaction rapide, contrôlée par la peroxydase, l'iode oxydé se substitue aux hydrogènes en ortho de la fonction phénol (3 ou 5). Le siège de cette halogénéation est controversé : il existerait au moins un site péricellulaire sur les microvillosités de la membrane apicale et un site intracellulaire responsable d'environ 5 p. 100 de l'iodation (193).

II - Formation des iodothyronines (193, 162, 163, 214).

Elles sont issues du couplage des iodothyrosines selon le schéma de HARRINGTON :

- désamination oxydative de la moniodotyrosine en acide moniodohydroxyphénylpyruvique puis condensation de ce dernier avec un radical de diiodotyrosyl fixé sur la thyroglobuline pour donner la 3, 5, 3' L triiodothyronine et un acide pyruvique.
- la même réaction à partir de la diiodotyrosine libre aboutit à la tétraiodothyronine.

Cette réaction de couplage, contrôlée par une peroxydase, met plusieurs heures à se réaliser.

La thyroglobuline qui intervient dans la synthèse des iodothyronines est une glycoprotéine iodée hydrosoluble, de poids moléculaire voisin de 650.000, définie par son coefficient de sédimentation de 19 S - Son pHi de 4,6 - Sa partie protéique est riche en acides aminés diacides, mais la proportion de restes tyrosyls est relativement faible de l'ordre de 3 p. 100.

T3 et T4 seraient synthétisées ensemble ; il pourrait sembler logique que le premier facteur de régulation des quantités de T3 et T4 formées soit les quantités de MIT et DIT déjà synthétisées, en fait les rapports MIT/DIT et T3 sur T4 épousent deux courbes qui ne sont pas parallèles, ainsi chez le rat carencé en iode,

le rapport des MIT sur DIT nouvellement formées croît de façon linéaire jusqu'au 30e jour puis se met en plateau tandis que le rapport T3/T4 reste en plateau jusqu'à la fin de la 2e semaine, croît jusqu'au 40e jour pour se remettre en plateau ensuite (STUDER et GREER - 204).

CHOPRA dose par chromatographie et par méthode immunologique T4 et T3 dans les thyroïdes de sujets morts d'accidents ou de maladies non thyroïdiennes ; il pratiqua, en outre, des dosages sur des thyroïdes obtenues lors d'interventions chirurgicales pour maladies de BASEDOW traitées antérieurement par anti-thyroïdiens de synthèse et solutions de LUGOL, pour adénomes, goîtres colloïdaux ou thyroïdites chroniques (42) :

Le rapport T4/T3 obtenu *par dosage radio-immunologique* sur des thyroïdes présumées saines était de : $19,9 \pm 3,29$; la méthode *chromatographique* donnant des résultats assez différents : $7,0 \pm 1,06$. Cette différence peut être expliquée par une désiodation de T4 en T3 durant la chromatographie. La quantité de thyroglobuline par gramme de tissu thyroïdien fut estimée à :

43 mg dans le tissu normal

22,9	provenant	de la maladie de BASEDOW
22,3	provenant	de goître colloïdal
0,5	provenant	de thyroïdite chronique .

Les résultats pour T4 en μg / g de tissu
 T3 en μg / g de tissu

étant respectivement pour :

- Le sujet normal	T4 = 172	$\pm 22,1$	T3 = 11,0	$\pm 1,97$ sur 25 c
- Maladie de BASEDOW	18,6	$\pm 1,99$	7,71	$\pm 2,27$ sur 3 c
- Adénome	128,0	$\pm 24,7$	7,03	$\pm 1,38$ sur 9 c
- Goître colloïdal	20,0	$\pm 44,8$	1,68	$\pm 2,19$ sur 2 c
- Thyroïdite de HASHIMOTO	1,73	$\pm 1,3$	0,021	$\pm 0,017$ 4 c

Les rapports de T4 / T3 étant ainsi de :

- 19,5	± 1,97	chez le sujet présumé normal
- 2,87	± 0,78	dans les hyperthyroïdies de BASEDOW
- 19,4	± 2,58	dans les adénomes
- 11,9	± 20,40	dans les goîtres colloïdaux
- 65,0	± 14,20	dans les thyroïdites

Les chiffres relativement bas du rapport T4 / T3 dans les maladies de BASEDOW peuvent être un reflet de la synthèse hormonale au profit de T3, mais l'existence d'une thérapeutique par anti-thyroïdiens et solution de Lugol a peut-être contribué à abaisser encore ce rapport (8).

La thyroglobuline qui est le support intrathyroïdien de T3 et T4 ne possède aucune action hormonale et n'est pas sécrétée, elle subit une pinocytose puis une protéolyse dans la glande à l'aide de cathépsines thyroïdiennes, libérant ainsi des acides aminés iodés libres.

L'intervention d'une iodotyrosine désiodase activée par NADPH et localisée aux microsomes permet de déshalogéner sur place MIT et DIT. T3 et T4 qui ne sont pas sensibles à cette enzyme peuvent alors passer dans le sang (77).

TRANSPORT DE T3 DANS LE SÉRUM.

Une faible partie de T3 et de T4 sont sous forme libre : seule cette forme est directement active ; la majeure partie est liée à des protéines plasmatiques par des liaisons non covalentes.

En 1964, RALL avait établi, à partir de travaux in vitro, que la T3 était transportée surtout par la TBG : thyroxine Binding globulin qui est une glyco-protéine migrant en pH alcalin (8,6) entre les alpha 1 et les alpha 2 globulines, en retenant une partie de la T4 (157).

Son coefficient de sédimentation est égal à 3,5 S, son poids moléculaire probable d'environ 50.000 et son point isoélectrique voisin de 4.

Cependant, l'affinité de la 3, 5, 3' L triiodothyronine, pour cette liaison est 3 à 10 fois plus faible que celle de la Thyroxine. Il s'agit d'une liaison de type électrostatique entre le groupement phénol de la T3 et les groupements aminés libres de la protéine (157, 18).

A pH 7,4 l'albumine lie aussi T3 mais plus faiblement que T4 et de façon non spécifique (109).

Jusqu'à ces dernières années, il était classique de considérer que la T3 ne se fixait pas sur la TBPA « thyroxine Binding Prealbumine », en fait, récemment, une liaison entre la T3 et la TBPA a été démontrée en utilisant des techniques d'ultra-filtration aux pH 7,4 et 8,6.

LARSEN, en 1971, puis DAVIS en 1972, utilisant la chromatographie sur gel de poly-acrylamide, ont démontré que 7 à 9 p. 100 de la T3 se liait sur la TBPA et ce taux pouvait atteindre jusqu'à 30 p. 100 en cas de déficit en TBG, cette interaction se confirmant aussi bien à pH 9,0 qu'à pH 7,4 (109, 110, 48, 44).

L'addition progressive de T4 non marquée au sérum contenant une dose traceuse de ¹²⁵ IT3 déplace la T3 de la TBG, son principal transporteur vers TBPA et albumine ; cependant la charge en T4 n'entraîne pas un déplacement significatif de la T3 liée à TBPA, même si le taux de T4 est tel qu'il peut saturer la TBPA.

Ainsi, il semblerait que l'affinité de la T3 soit sensiblement la même pour l'albumine et pour la TBPA, mais, le fait que la concentration de l'albumine dans le sérum soit 200 fois supérieure à celle de la TBPA, conduit à considérer que, *in vivo*, la T3 est plus liée à l'albumine que la TBPA.

La liaison de la T3 sur la protéine vectrice explique l'augmentation de sa concentration plasmatique parallèlement à celle de la TBG au cours de la grossesse et des traitements œstrogéniques (51).

L'activité biologique est liée, évidemment, au taux absolu de T3 libre, celui-ci est, en fait, donné par le produit du pourcentage de T3 non liée et de la concentration absolue de T3. Cependant, du fait des incertitudes dans la détermination du taux absolu de T3, on ne peut obtenir une valeur précise de T3 libre.

Grâce à des techniques d'ultrafiltration de dialyse avec mesure directe ou indirecte du contenu hormonal en dialysation, on a déterminé des valeurs normales de T3 libres variant entre 0,15 et 0,45 ng/100 ml, soit de 0,26 à 0,46 p.100 de l'hormone totale. Ce dosage est d'autant plus délicat que l'iodure qui contamine l'hormone traceuse traverse le sac de dialyse.

Les valeurs de T4 libre se situant entre 1,2 et 3,00ng/100 ml, les valeurs relatives de T3 libre sont de 10 (Schaison) à 15 fois (Larsen) supérieures à la fraction de T4 libre (0,03 p. 100) ce qui fait que, compte tenu des concentrations respectives de ces deux hormones et de ce que la T3 est biologiquement 4 fois plus active que la T4, leur contribution au maintien d'un état euthyroïdien est sensiblement la même (178, 110, 135, 194).

LIEBLICH a rapporté, en 1972, la présence d'un taux de T3 deux fois supérieur à la normale (1,86 ng/ml) chez vingt patientes en gestation ou prenant une thérapeutique œstrogénique (119).

Chez des patients euthyroïdiens avec élévation idiopathique des valeurs de la TBG, les taux de T3 étaient, en moyenne, 2 à 3 fois supérieurs à la normale.

Chez des euthyroïdiens avec diminution de la TBG, les valeurs de T3 étaient inférieures à la normale, les variations se faisant parallèlement à celle de la T4, indique que TBG est une protéine transporteuse importante à doser pour apprécier l'état métabolique lors des variations des hormones périphériques (110).

Par interférence sur le transport par TBG, il a été observé, chez des sujets recevant un traitement salicylé, une chute des taux de T3 et T4 de l'ordre de 70 à 80 p. 100 avec augmentation des fractions ultrafiltrables de T3 et T4 (111).

CINÉTIQUE DE LA T3 -

Son étude peut être faite par une technique d'injection unique de tétraiodothyronine 125 et de triiodothyronine 131 basée sur le principe suivant : (125).

- Après injection intraveineuse, le traceur diffuse du compartiment vasculaire et se distribue dans un espace de dilution qui correspond au pool d'iode organique extra-thyroïdien. La mesure quotidienne des activités plasmatiques permet de tracer une droite en coordonnées semi-logarithmiques, correspondant à une décroissance de type exponentiel. Les paramètres suivants peuvent ainsi être obtenus :
 - période biologique , en jour.
 - coefficient de renouvellement : pourcentage d'hormones marquées quotidiennement consommées.
 - Volume de distribution : volume virtuel de plasma où serait distribué le contenu hormonal extra-thyroïdien, il est égal au rapport du nombre de coups initialement injectés sur l'activité obtenue par extrapolation au temps zéro de la droite de décroissance des activités plasmatiques quotidiennement mesurées.
 - Pool en μg .
 - La quantité d'hormones quotidiennement consommée, ainsi chez le sujet normal; les résultats concernant T3 et T4 étaient :

Chez l'Euthyroïdien.

	<i>T3</i>	<i>T4</i>
Volume de distribution	22,8 ± 5,8 l.	7,2 ± 1,3 l.
Vitesse de renouvellement	67,0 ± 14,0 %	14,4 ± 1,2 %
Pool	118,9 ± 41,0 µg	344,0 ± 116,0 µg
Quantité d'hormone consommée/J.	80,0 ± 32,0 µg	48,8 ± 15,0 µg

Chez l'Hyperthyroïdien.

	<i>T3</i>	<i>T4</i>
Volume de distribution	35,9 ± 6 l.	8,5 ± 1,9 l.
Vitesse de renouvellement	68,4 ± 15,5 %	19,9 ± 4,8 %
Pool	419,0 ± 154,2 µg	877,0 ± 193,0 µg
Quantité d'hormone consommée/J.	279,6 ± 108,0 µg	171,0 ± 45,0 µg

Chez l'Hypothyroïdien.

	<i>T3</i>	<i>T4</i>
Volume de distribution	28 ± 5 l.	8,4 ± 1,8 l.
Vitesse de renouvellement	40,8 ± 15 %	10,4 ± 4 %
Pool	58,9 ± 34 µg	139 ± 48 µg
Quantité d'hormone consommée/J.	24,3 ± 15 µg	15 ± 9 µg

La période de T3 est calculée à :

- 1,1 $\pm$ 0,3 jours chez l'euthyroïdien
- 1,0 $\pm$ 0,2 jours chez l'hyperthyroïdien
- 1,9 $\pm$ 0,7 jours chez l'hypothyroïdien.

La période de T4 étant de :

- 4,8 $\pm$ 0,3 jours chez l'euthyroïdien
- 3,6 $\pm$ 0,8 jours chez l'hyperthyroïdien
- 7,2 $\pm$ 3 jours chez l'hypothyroïdien.

En 1969, SURKS démontre l'existence dans le sérum d'un sous-produit marqué du traceur T3 radioactif qui n'est pas extractible par le butanol et qui forme une fraction croissante de la radioactivité, après correction de la radioactivité résiduelle du plasma la période est calculée à 1,5 jours et le volume de distribution à 38,1 litres (207).

Utilisant la technique de STERLING, WOEBER et Coll. en 1970 calculent le volume de distribution et la vitesse de renouvellement de T3 par analyse de la destinée d'une injection unique de T3 marquée à l'iode 131. D'après les résultats obtenus de la 24e à la 72e heure après l'administration de la ^{131}I T3 (228).

— *Volume de distribution :*

43 $\pm$ 2 litres soit 0,62 $\pm$ 0,03 l/kg

— *Vitesse de renouvellement de T3 à la périphérie*

exprimée par la pente de l'exponentielle

52 $\pm$ 5 p. 100 par 24 h.

— — *Taux de disposition absolu :*

60 $\pm$ 7 g de T3 / 24 h.

— *Clearance métabolique :*

22,3 $\pm$ 2,1 l / 24 h.

CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU NON TRAITÉ.

— *Volume de distribution :*

45 ± 5 l. ou $0,91 \pm 0,13$ litre/kg.

— *Taux de renouvellement :*

84 ± 6 p. 100 par 24 heures.

— *Clearance :*

$36,7 \pm 3,7$ litres/24 heures

APRES TRAITEMENT.

— *Le volume de distribution redevient normal :*

$0,57 \pm 0,08$ litre/kg

— *Le taux de renouvellement reste rapide :*

76 ± 8 p. 100 par 24 heures.

— *Clearance :*

24,5 litres par 24 heures $\pm 2,5$.

Les études cinétiques étant faites à partir de l'injection unique d'une dose traceuse, ceci implique d'obtenir un état d'équilibre après mélange complet de la T3 endogène et de la dose traceuse puis de faire une extrapolation au temps zéro de la courbe. Une approche ne requérant pas cette hypothèse peut se faire par une méthode de perfusion continue. CAVALIERI (30, 31) étudie la cinétique de distribution de la 3, 5, 3' L triiodothyronine à la fois par injection unique et perfusion continue de T3 ¹³¹ I, chacun des patients dont 10 étaient considérés comme normaux fut soumis successivement à l'une et à l'autre méthode. L'auteur considère que les résultats sont comparables d'une technique à l'autre chez les euthyroïdiens, et utilise ce procédé afin d'étudier le volume de distribution hépatique, qui est injecté en 20 à 30 minutes : l'espace hépatique de la T3 est de $2,07 \pm 0,47$ litres et le volume plasmatique de distribution de T3 est de $2,96 \pm 0,36$ litres. Ainsi la somme des volumes hépatique et plasmatique avoisine 5 litres, et si l'on considère un volume total moyen de l'ordre de distribution de 45 litres, ces deux volumes représentent les dix centièmes de l'espace total de distribution (alors qu'il en représente environ 40 p. 100 pour la T4) (220, 221).

Ainsi T3 se distribue essentiellement et davantage que la T4 aux tissus (90 p. 100).

Chez certaines espèces animales comme le lapin, l'injection de T3 marquée se concentre dans la substance grise cérébrale et dans les lobes hypophysaires, principalement dans la neurohypophyse, à doses égales, trois fois plus de T3 que de T4 sont retenues dans les tissus: Les travaux récents de SCHADLOW (177) montrent que les noyaux des cellules pituitaires contiennent des sites spécifiques fixant T3. Ces sites ont une haute affinité mais une faible capacité ; l'interaction de T3 avec les récepteurs nucléaires peut être responsable du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la glande pituitaire.

Par radio-autographie, on a trouvé que T3 se localisait dans les tissus alvéolaires des poumons, la rate, le cœur, les muscles lisses et squelettiques, et en quantité moindre dans la corticale des surrénales, les ovaires, toutes les séreuses, les glandes salivaires, les acini pancréatiques, la vessie, la prostate et la peau. La captation relative de T3 marquée par mg. de DNA apparaît respectivement de :

- 1,3 pour la glande pituitaire
- 0,87 pour le rein
- 0,65 pour le cœur
- 0,44 pour le cerveau
- 0,03 pour la rate

soit rapporté au mg de tissu, respectivement de 3,7 ; 1,5 ; 0,45 ; 0,24 ; 0,18 (143).

Chez le sujet normal, CAVALIERI estime, par injection unique, la clearance hépatique de T3 à 231 ± 64 ml/minute.

Toutes ces études furent reprises en 1972 par NICOLOFF, en tenant compte des corrections à apporter du fait de l'interférence de iodo-protéines de dégradation qui rendaient plus difficile l'interprétation des résultats antérieurs (137).

Les résultats de NICOLOFF furent établis par l'étude de :

- sujets normaux sur 8 cas
- maladies de BASEDOW sur 7 cas
- hypothyroïdies sur 3 cas

Sujets	T3 24 heures		Coefficient de renouvellement (% 24 h.)	Espace de diffusion en litres	Clearance métabolique		Taux de reproduction
	totale	libre			litre 24 h	μg 24 h	
Normaux	106 $\pm$ 16,70		67,9 $\pm$ 3,70	38,4 $\pm$ 0,8	26,1 $\pm$ 1,5	27,6 $\pm$ 3,99	
Hypertyroïdiens	330 $\pm$ 70,8		110,0 $\pm$ 8,4	84,4 $\pm$ 6,6	60,0 $\pm$ 6,6	201,0 $\pm$ 54,9	
Hypothyroïdiens	75		57,0 $\pm$ 7,4	41,9 $\pm$ 6,6	24,0 $\pm$ 4,7	17,3 $\pm$ 6,0	
Sujets	T4		Coefficient de renouvellement (% 24 h.)	Espace de diffusion en litres	Clearance métabolique		Taux de production
	totale	libre			litre 24 h.	μg 24 h	
Normaux	4,4 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,1	11,2 $\pm$ 0,6	11,6 $\pm$ 0,6	1,30 $\pm$ 0,09	88,5 $\pm$ 11,5	
Hypertyroïdiens	7,5 $\pm$ 1,48	3,4 $\pm$ 0,95	21,0 $\pm$ 1,84	13,1 $\pm$ 12,4	2,84 $\pm$ 0,49	310,0 $\pm$ 61,7	
Hypothyroïdiens	1,2 $\pm$ 0,3	0,6 $\pm$ 0,2	11,9 $\pm$ 0,9	9,5 $\pm$ 1,1	1,10 $\pm$ 0,07	21,1 $\pm$ 6,3	

La période de T3 étant de un jour chez l'euthyroïdien

0,63 jour chez l'hypertyroïdien

1,38 jour chez l'hypothyroïdien primaire

CONVERSION DE LA THYROXINE EN TRIIODOTHYRONINE.

A — Conversion intrathyroïdienne.

Bien que quantitativement peu importante elle a pu être démontrée grâce aux travaux de HAIBACH, par perfusion directe dans l'artère thyroïdienne chez le rat, de T4 marquée à l'Iode 125. Une partie de cette radioactivité est retrouvée dans la veine thyroïdienne sous forme de T3 marquée (81). La comparaison des contenus thyroïdiens en T3 - T4 et de leur taux de production confirme la transformation intrathyroïdienne de T4 en T3 (178).

B — Conversion périphérique.

A l'extérieur de la thyroïde, la conversion de T4 en T3 constitue un problème de première importance qui a longtemps obscurci la physiologie de T3. Dès 1955, des études furent faites chez l'homme, afin d'identifier la présence de T3 ¹³¹I après une injection unique de T4 ¹³¹I (152, 115).

In vitro, REFETTOFF a montré une conversion de T4 en T3 par les fibroblastes humains en culture, mais la démonstration devait être faite en 1970 par BRAVERMAN, INGBAR et STERLING (17) :

- L'étude fut menée chez 13 patients athyréotiques ou hypothyroïdiens recevant une thérapeutique substitutive par de la L thyroxine synthétique :

T3 fut retrouvée dans le sérum de tous ces patients à des concentrations comprises entre 243 et 680 ng/100 ml (Les résultats normaux étant de 170 - 270 ng/100 ml pour ces auteurs).

La prise orale de T4 fut enrichie de T4 marquée à l'iode 125 pendant au moins 8 jours, et l'examen du sérum montra alors de la T3 et de l'acide tétraïodothyroacétique marquée à l'Iode 125.

Ce même résultat fut obtenu avec de la T4 radioactive très pure (contenant moins de 0,1 p. 100 de T3 contaminante). La T3 obtenue était

portée par l'albumine et la TBG mais non par la TBPA, alors que l'acide tétraïodothyroacétique était couplé à l'albumine et la TBPA mais non la TBG.

Pour éliminer toute possibilité de désiodation de la T4, digestive ou hépatique, les auteurs pratiquent des injections intraveineuses de T4 stable et de T4 marquée pendant 7 jours, la présence de T3 stable et marquée fut retrouvée dans le sérum.

Afin d'exclure toute échange possible d'iode STERLING (1970) PITTMAN (1971), marquèrent la thyroxine dans le squelette même de sa molécule par ^3H et ^{14}C (151, 201).

Huit sujets reçurent de la L (tyrosyl ^{14}C) T4 en plusieurs injections Ils dosèrent la thyroxine, la triiodothyronine et l'acide tétraïodothyroacétique par chromatographie, les artéfacts étant corrigés par addition au sérum de D' L (α , β ^3H) T4 immédiatement après séparation du sérum du sang.

1 à 2 p. 100 de la radioactivité ^{14}C étaient enregistrées dans la fraction T3

2 à 4 p. 100 de la même radioactivité dans la zone de l'acide tétraïodothyroacétique.

Le taux de conversion extrathyroïdienne de T4 en T3 était par jour de $4,2 \pm 1,4$ du pool de la thyroxine extrathyroïdienne, soit : $33,4 \pm 11,0$ p. 100 de la production de thyroxine totale.

La quantité de T3 ainsi formée ($22 \mu\text{g}/\text{jour}$) contribue pour $31,0$ p. 100 $\pm 14,7$ au pool de triiodothyronine extrathyroïdienne, soit $41,2 \pm 20,9$ p. 100 de la production journalière de T3 (210).

La conversion de la thyroxine en triiodothyronine et en acide tétraïodothyroacétique semble être la principale voie métabolique de la thyroxine chez l'individu normal et contribue pour une importante fraction à la constitution du pool de T3.

Ces travaux furent corroborés par l'étude chez le rat de la désiodation périphérique de thyroxine en 3, 5, 3' triiodothyronine par SCHWARTZ (180).

Chez le rat, 17 p. 100 de la T4 sécrétée serait convertis en T3.

20 p. 100 de la T3 totale du plasma proviendrait de cette désiodation de la T4.

Ainsi, une grande partie de l'activité hormonale de T4 dépendrait en fait de sa conversion périphérique en T3.

Plus récemment, STERLING, in vitro a trouvé un taux de conversion de 6 à 10 p. 100 réalisé par des cellules de foie et de rein humains démontrant qu'il s'agit d'un processus intracellulaire, nécessitant la présence de cellules vivantes (172, 195).

Chez le rat, RABINOWITZ a, de même, démontré la conversion de T4 marquée en T3 lors de la perfusion de cœur isolé. Cependant, actuellement le mécanisme précis et, notamment, le ou les sites où se situerait cette conversion ne sont pas encore identifiés (156).

Cependant, toute la désiodation périphérique de la thyroxine ne se fait pas vers la 3, 5, 3' triiodothyronine mais une certaine quantité donne la 3, 5', 3' triiodothyronine.

Les travaux de CHOPRA (1974), chez 27 sujets normaux retrouvent un taux moyen de 3, 5', 3' triiodothyronine de 41 ± 10 ng/100 ml (de 103 ± 9 ng/100 ml chez 22 hyperthyroïdiens) (de 19 ± 9 ng/100 ml chez 12 hypothyroïdiens) (38).

Sachant que l'on trouve dans la thyroglobuline 0,042 μ g de 3, 5', 3' triiodothyronine par mg de protéine pour 0,16 μ g de 3, 5, 3' triiodothyronine et 3,0 μ g de tétraiodothyronine. L'auteur conclut que le métabolisme périphérique de T4 est une importante source de 3, 5', 3' triiodothyronine mais que la conversion périphérique de T4 en 3, 5, 3' triiodothyronine n'est pas forcément liée au hasard.

Cette molécule de 3, 5', 3' triiodothyronine n'a pas d'activité hormonale importante, comme l'avait montré déjà en 1955 ROCHE et MICHEL (164) :

	Activité Anti-goïtrigène	Métamorphose des batraciens
T 4	100	100
3,5,3' triiodothyronine.....	500	380
3,5',3' triiodothyronine.....	5	10

Étudiant l'effet de la prise quotidienne de 0,3 mg/j de L thyroxine pendant 709 semaines chez des euthyroïdiens, BRAVERMAN constate que le taux sérique de T 3 passe de 1,37 à 1,95 mg/ml, l'espace de distribution de 39,9 à 51,7 l, la clearance métabolique de 22,9 à 30,6 l/j, mais le taux de renouvellement ne varie pas, de 60,3 p. 100 il passe à 60,6 p.100. Il conclue que le tiers de la T 4 est désiodée en T 3 et que la majeure partie de T 3 est issue de T 4 (19).

C — Catabolisme

Outre la déshalogénéation tissulaire, les transformations principales concernent la conjugaison phénolique, soit sous forme de glycuco conjugaison hépatique moins intense pour T3 que pour T4, soit sous forme de sulfo-conjugaison plus importante pour T3 qui prend naissance dans la plupart des tissus, assez stable, cette conjugaison constituerait une réserve hormonale, dans laquelle l'organisme puiserait en cas de carence.

D'autres voies métaboliques ont été signalées, comme l'obtention de l'acide de 3, 5, 3'-triiodothyroacétique par oxydation de la chaîne alanine (10 - 165).

- Excrétion urinaire de la T3

La quantité quotidienne de T3 excrétée a été rapportée par CHAN, à $2,9 \pm 0,5 \text{ } \gamma/24 \text{ h}$, chez le sujet normal (méthode radio-immunologique) (33).

Chez la femme en troisième semaine de gestation, elle est de $3,3 \pm 0,8$ $\gamma/24$ h ; dans l'hypothyroïdie, de $0,9 \pm 0,5$ $\gamma/24$ h ; dans l'hyperthyroïdie, de $9,3 \pm 3,8$ $\gamma/24$ h (33).

Ainsi donc, le dosage de la T3 urinaire est un reflet de la fonction thyroïdienne et il est un complément du dosage de la T4 urinaire pour ne pas méconnaître les hyperthyroïdies à T3. (98 - 221).

La clearance de T3 libre est voisine du taux de filtration glomérulaire, alors que pour T4 il y a réabsorption tubulaire (la clearance de T4 libre est d'environ 1/5 de la filtration glomérulaire) (26).

Le phénobarbital diminue de 25 % l'élimination de T3.

RÉGULATION DE LA BIOSYNTHESE DE LA T3

I — SUBSTANCES STIMULANTES

A - La TSH

Thyroid Stimulin Hormone: Glycoprotéine d'environ 200 acides aminés de poids moléculaire : 25.000 à 28.000, synthétisée et stockée dans les cellules basophiles de l'antéhypophyse. Sa sécrétion dépend de la concentration en TRF.

Chez l'euthyroïdien, son taux normal est de l'ordre de 1,75 U internationale, par litre, sa période de 15 à 35 minutes. (10).

On a récemment mis en évidence une activité thyroïdienne par le placenta.

La TSH agit sur les cellules du follicule thyroïdien à l'exclusion des cellules sécrétant la calcitonine, après fixation sur des récepteurs, elle active l'adényl-cyclase de la membrane cellulaire : l'A.M.P. cyclique résultant chemine vers le pôle apical de la cellule où il provoque l'endocytose de la membrane colloïde ; une fusion des lysosomes avec les gouttelettes colloïdes se produit alors assurant la dégradation de la thyroglobuline par leurs catheptases.

La libération d'hormones thyroïdiennes s'accroît dans les minutes qui suivent l'injection d'hormones thyroïdiques, atteint un maximum autour de 120 minutes et revient à la normale à la 3ème heure. En dehors de son action sur la thyroïde, TSH n'a qu'une activité connue : la libération in vitro des acides gras du tissu adipeux.

La régulation de la TSH se fait par un rétrocontrôle négatif dû aux hormones thyroïdiennes sous forme libre. L'hypothalamus exerçant son contrôle par l'intermédiaire d'un facteur de stimulation : TRF.

B - Le TRF

Isolé en 1969 par GUILLEMIN, sa formule est identique, qu'il soit d'origine humaine, bovine ou porcine (57 - 179) :

PYRO-GLUTAMYL-HISTIDINE-PROLINE NH2

Une injection intraveineuse rapide de TRF entraîne une importante élévation de la TSH plasmatique dont le pic se situe environ dans les 30 minutes qui suivent l'injection, mais la stimulation est brève, ne dépassant pas 4 ou 5 heures. En effet, l'injection IV de 200 μ g de TRF synthétique élève la TSH d'une valeur basale de 5 μ U/ml en moyenne à une valeur maxima de 18,9 μ U/ml en 20 à 30 minutes. (103).

Son action paraît relativement spécifique : le corticoid, FSH et LH restent stables, par contre, la sécrétion de prolactine augmente probablement par inhibition du facteur inhibant la prolactine (117).

Le centre hypothalamique générateur de TRF est soumis non seulement à l'influence de la thyroxine, mais à des influences stimulantes multiples transmises par voie nerveuse. Des facteurs physiques (froid), psychiques (émotion) peuvent déclencher par cette voie une sécrétion de TSH. On a mis en évidence un rétro-contrôle court : l'injection de TSH entraîne une chute significative du taux de TRF.

C - Le L. A. T. S. : Long Acting Thyroid Stimulator

Isolé en 1956, par ADAMS et PURVES (4), chez certains sujets porteurs de maladie de BASEDOW (il n'existe pas chez le sujet normal). Son action est lente et prolongée : après administration à la souris d'un plasma riche en TSH l'effet est maximal en 2 heures, alors qu'il met 8 à 10 heures à se manifester en présence de L. A. T. S. (105).

Le L. A. T. S. n'est pas sécrété par l'hypophyse, il s'agit d'une γ S gammaglobuline-immunoglobuline, de là découlent des hypothèses sur le caractère auto-immun de la maladie de BASEDOW (131).

PM : 160.000

Période : 6 jours.

Des cultures de lymphocytes de patients à taux de L. A. T. S. élevé, soumises à l'action stimulante aspécifique de la phytohéماغglutinine ont libéré du L. A. T. S. dans le milieu.

Le L. A. T. S. peut être élué en milieu acide, pH 3, 2, condition qui assure la dissociation des complexes antigène-anticorps, l'éluat se révèle biologiquement beaucoup plus actif que la préparation initiale, le L. A. T. S. présente la structure

polypeptidique des anticorps, son hydrolyse par la papaine a permis de détacher des fragments de chaîne H (HEAVY) pourvus de sites actifs, ceux-ci en présence de chaîne L (LIGHT) éventuellement hétérologue ont permis d'obtenir une activation rapide de la thyroïde : ces fragments se révélaient immunologiquement distincts de la thyreostimuline hypophysaire.

D - Le froid

L'exposition au froid entraîne une augmentation de sécrétion de T4 avec sécrétion encore plus importante de T3 et augmentation du rapport T3/T4 (9 - 104).

E - Le lithium

L'administration de lithium provoque une diminution de T3, T4 et P.B.I. et une augmentation de sécrétion de TSH. Chez le rat, un goître apparaît après la 20ème semaine. (116).

F - Effet de la concentration iodée sur le taux de T3

GREER et ROCKIE, en 1969, avaient observé que la carence iodée, plus que l'accroissement du taux de TSH, est le plus important facteur d'augmentation du rapport T3/T4. (70).

HOLLANDER, qui avait repris ces constatations chez des sujets recevant moins de 50 μg par jour d'iode, estime que la fréquence des toxicoses à T3 est plus élevée dans les régions carencées en iode. (88 - 97).

Le taux de T3 revient à la normale après 2 mois de supplémentation iodée.

Les dosages de TSH durant la période de déplétion iodée ont montré que celle-ci ne présentent pas de modification notable , ceci suggère que l'augmentation de la synthèse de T3 puisse être une adaptation intrinsèque de la thyroïde à toute diminution de l'iode plasmatique disponible. (1 - 222).

A l'inverse, AHMED rapporte un cas de Iode Basedow chez un enfant de 15 ans, avec toxicose à T3. Peut-être est-ce seulement prémonitoire d'une hyperthyroïdie à T3 + T4. (5 - 95).

Des études faites sur les goîtres en zone de déficit chronique en iode, font ressortir une augmentation de la sensibilité de la thyroïde aux effets de la TSH, tant sur la taille de la glande que sur la sécrétion préférentielle de T3 par rapport à T4 (66 - 67) (145 - 149 - 217).

EFFET DE LA STIMULATION PHYSIOLOGIQUE DE LA THYROÏDE SUR LA SÉCRÉTION DE T3

LIEBLICH et LARSEN (1972) montrèrent que l'administration de TSH chez des sujets euthyroïdiens, entraînait un accroissement du taux de la T3 sérique (119 - 113).

A l'injection de 10 unités de TSH bovine, le taux moyen de T3 passe de 1,02 ng/ml à 2,09 ng/ml 8 heures après (augmentation de 105 %). Après 24 heures le taux demeure sensiblement le même qu'après 8 heures, tandis que la T4 passe d'un taux initial de 7,2 μ g/100 ml, à un taux de 10,3 μ g/100 ml 8 heures après (augmentation de 41 %) et monte à 12,6 μ g/100 ml 24 heures après (72 %). De même, chez l'animal, TAUROG (213) avait constaté en 1964, que T3 augmentait relativement plus que T4 dans le sang de la veine thyroïdienne du lapin traité par TSH. Après injection de 10 U IM de TSH, on trouve une augmentation urinaire importante de la T3 et modérée de la T4 (33).

Ceci montre que TSH produit une augmentation proportionnellement plus importante et plus rapide dans le temps de T3 que de T4 sérique. (112).

Après plusieurs injections itératives de TSH, les augmentations de T3 et de T4 deviennent parallèles. (112).

La croissance initiale plus rapide de T3 suggère que la sécrétion thyroïdienne peut être spécifiquement modulée par TSH. (112).

La découverte des effets des hormones thyroïdiennes, T4 et T3, sur le facteur de libération hypothalamique de TSH (TRF) a permis de mieux comprendre la régulation de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne : T4 et T3 empêchent la libération hypophysaire de TSH induite par la TRF, en permettant probablement la synthèse d'une protéine inhibitrice. Le phénomène de rétro-contrôle négatif se situe donc à l'échelon hypophysaire, les hormones thyroïdiennes exercent également leur influence sur l'hypothalamus pour la synthèse et la sécrétion de TRF. (14 - 15 - 218).

L'application réside dans le dosage de la TSH après stimulation de TRF (94). En cas d'adénome toxique ou de maladie de BASEDOW, il n'y a pas d'augmentation de TSH.

De même, il faut un taux normal de T4 et T3 pour que se produise l'augmentation de libération de prolactine induite par TRF, mais des taux élevés de T4 et T3 inhibent cette libération. (190).

Il semble bien, qu'en outre il existe un cycle circadien de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, sa mise en évidence n'est pas encore nette ; cependant, on a pu montrer que le taux sérique de TSH diminue de 8 heures à 11 heures avec, pendant le jour, une valeur moyenne de $0,85 \mu\text{U/ml}$ (WEEKE) (226), puis augmente entre 20 et 23 heures avec une valeur moyenne de $1,34 \mu\text{U/ml}$. Il n'existe pas de relation significative entre le repos et les variations de TSH, mais une augmentation de TSH précède l'apparition du sommeil. Les variations diurnes de la T3 sont faibles, ses taux restent constants d'un jour sur l'autre. (BURKE) (27).

VARIATION DU TAUX DE T3 AVEC L'AGE

Lors de la délivrance, HOTELLING D. R. et MONTALVO J. M. mirent en évidence un gradient de concentration entre le sérum de la mère et celui du cordon alors que la T3 de la mère est élevée, celle du cordon dans le sang veineux et artériel est inférieure au taux normal. (87 - 129 - 130).

	Dans le cordon	Dans le sérum de l'enfant de trois jours	Dans le sérum de l'enfant de six semaines
T3 totale	48,0 $\pm$ 3,0 η g/100 ml	12,5 $\pm$ 0,8 η g/100 ml	163,0 $\pm$ 6,0 η g/100 ml
T3 libre	130,0 $\pm$ 10,0 pg/100 ml	410,0 $\pm$ 20,0 pg/100 ml	400,0 $\pm$ 20,0 pg/100 ml
T4 totale	10,9 $\pm$ 0,3 μ g/100 ml	17,2 $\pm$ 0,5 μ g/100 ml	10,3 $\pm$ 0,4 μ g/100 ml
T4 libre	2,23 $\pm$ 0,12 μ g/100 ml	4,87 $\pm$ 0,33 μ g/100 ml	2,07 $\pm$ 0,08 μ g/100 ml
TSH	8,5 $\pm$ 0,7 μ U/ml	7,3 $\pm$ 1,0 μ U/ml	< 2,5 μ U/ml

ABVUID (2)

Les taux de T3 totale et libre chez les enfants de 6 semaines apparaissent supérieurs à celui de l'adulte. Le taux élevé de T3 avec T4 normale entraînant alors une suppression de la stimulation par TSH (134).

Chez l'enfant et l'adolescent, les valeurs de T3 sont celles du sujet adulte, ainsi pour HOLLANDER et Co., les taux retrouvés furent de : (171)

1 à 2 ans	124 $\pm$ 8,3 η g/100 ml
3 à 4 ans	138 $\pm$ 2,6 "
4 à 7 ans	142 $\pm$ 4,7 "
8 à 10 ans	132 $\pm$ 4,4 "
11 à 13 ans	129 $\pm$ 4,6 "
14 à 18 ans	134 $\pm$ 5,9 "

Aucune différence significative n'apparaît à la puberté entre les enfants de sexe mâle et ceux de sexe féminin.

Par contre, WERNER estime qu'il existe une décroissance progressive du taux de T3 de 20 ans à 90 ans, en moyenne de 5,1 η g par décade et par 100 ml de sérum. Sur 86 sujets de 20 à 95 ans, il trouve les résultats moyens suivants : (167)

20 à 29 ans	135,2 $\pm$ 8,1 η g/100 ml	
30 à 39 ans	124,6 $\pm$ 5,2	"
40 à 49 ans	109,4 $\pm$ 5,1	"
50 à 59 ans	104,6 $\pm$ 9,8	"
60 à 69 ans	115,2 $\pm$ 5,4	"
70 à 79 ans	92,2 $\pm$ 6,9	"
80 à 83 ans	119,0 $\pm$ 6,3	"

Cette décroissance ne s'accompagne pas de variation significative des protéines vectrices.

Chez des sujets âgés de 74 à 87 ans, le taux de production et le métabolisme de T4 apparaissent semblables à ceux du jeune adulte, par contre, le taux de production de T3 est réduit, tandis que l'espace de diffusion diminue de moitié la période s'allonge légèrement et le taux de dégradation s'effondre, l'explication pourrait en être une diminution des sites cellulaires de la T3 (175).

En fonction de l'âge, NOUEL trouve la décroissante suivante du taux de T3 sérique : (139)

<u>Age</u>	<u>T3 Moyenne</u>
20 à 50 ans	1,32 $\pm$ 0,25 η g/ml
50 à 70 ans	0,97 $\pm$ 0,35 "
> 70 ans	0,79 $\pm$ 0,29 "

EFFETS BIOLOGIQUES

Ce sont ceux des hormones thyroïdiennes. (10 - 58 - 84).

I — ACTION SUR LES MÉTABOLISMES

— Calorigénèse

Augmentation de la consommation tissulaire d'O₂ par activation de nombreux systèmes enzymatiques.

— Métabolisme des glucides

L'absorption des glucides est augmentée, leur consommation périphérique accélérée.

— Métabolisme des lipides

Lipogénèse et lipolyse sont augmentées mais le catabolisme est prépondérant.

— Métabolisme des protides

Accélération de la synthèse et de la dégradation des protéines.

— Métabolisme de l'eau et des électrolytes

Augmentation de la diurèse en augmentant la filtration glomérulaire et en diminuant la réabsorption tubulaire de l'eau. Accroissement de l'excrétion urinaire et fécale du calcium.

II – ACTION SUR LES SYSTEMES ET LES TISSUS

– Système cardio-vasculaire

- Accélération du rythme cardiaque
- Augmentation de la vitesse et du débit circulatoire
- Accélération du retour veineux par ouverture des shunts artérioveineux précapillaires
- Augmentation de la consommation en O_2 du myocarde de façon plus précoce et plus importante que les autres tissus

– Système nerveux central

Modification d'humeur, du comportement et de l'état mental.

La différenciation de certaines régions du cortex cérébral et la maturation du cervelet dépendent étroitement des hormones thyroïdiennes chez le nourrisson et sans doute chez le fœtus.

– Système végétatif

Potentialisation des effets de la stimulation du système sympathique.

– Tractus gastro-intestinal

Accélération de la motilité intestinale.

– Muscles

L'état du muscle est directement intéressé par les variations du taux d'hormone thyroïdienne.

– Hématopoïèse

L'absence d'hormone thyroïdienne ralentit l'hématopoïèse et donne une anémie.

— Croissance

Stimulation de la prolifération du cartilage de conjugaison et de la maturation du cartilage hyperthrophique.

— Os

L'ostréoporose de l'hyperthyroïdie semble due à une perte exagérée du calcium urinaire et fécal et à une action directe sur les ostréoclastes.

LA TRIIODOTHYRONINE DANS LES DYSTHYROIDIES

A — T3 DANS LES HYPERTHYROIDIES

Son activité biologique supérieure à celle de T4, laissait prévoir que la T3 avait un rôle important à jouer dans les hyperthyroïdies et tous les auteurs s'accordent à trouver une augmentation significative de son taux chez les hyperthyroïdiens. (68 - 158).

Le rapport T4/T3 tend à diminuer par hypersécrétion en T3 mais aussi par augmentation de la conversion périphérique de T4 en T3. (20 - 137 - 288).

MAC LAGAN (106) définit une nouvelle entité clinique, dans laquelle la thyrotoxicose est due à une augmentation isolée de T3, le taux de T4 sérique restant normal ou abaissé. (92 - 106).

HOLLANDER rapporte des hypertriiodothyroninémies sans hyperthyroxiémie précédant de quelques mois à une année l'apparition d'une hyperthyroïdie typique, tant clinique que biologique, il semble donc utile chez les sujets suspects d'hyperthyroïdie présentant des tests classiques normaux de demander un dosage de T3, de façon à instituer une thérapeutique précoce. (95).

Le taux de T3 représente aussi un élément de surveillance du traitement des hyperthyroïdies. En effet, la période courte de la triiodothyronine laisse supposer que les variations brutales de sa concentration sanguine en cours de traitement sont le reflet de la sécrétion thyroïdienne (11, 92). Sous anti-thyroïdiens de synthèse, les concentrations de T3 reviennent à la normale en 24 heures, alors que les taux de T4 restent élevés plusieurs jours. (114) Cependant, les effets sont différents selon les produits employés, après propylthiouracile la diminution du taux de T3 est plus rapide et plus importante qu'après traitement par le méthylmercaptoimidazole. En effet, le propylthiouracile est connu pour être un inhibiteur de la désiodation de T4 montrant ainsi la contribution de la production intra ou extra thyroïdienne à la constitution du syndrome hyperthyroïdien. (149 - 3). L'importance de la triiodothyronine apparaît considérable dans les formes de maladies de BASEDOW traitées par chirurgie ou 131 I. La diminution du tissu thyroï-

dien entraîne une diminution de la production de T4 avec élévation parallèle de la TSH puis de la T3 (196 - 202). Cette sécrétion préférentielle explique la persistance des modifications cinétiques des deux hormones thyroïdiennes observées de façon constante lors du retour à l'euthyroïdie.

B – T3 DANS LES GOITRES MULTINODULAIRES

Une élévation de T3 a été rapportée chez des patients euthyroïdiens porteurs d'un goître multinodulaire notamment, quand, dans ce goître se trouvent des zones « chaudes ». (11 - 155). Cette augmentation de T3 peut être le signe prémonitoire du développement ultérieur d'une thyroxicose franche. (95).

C – T3 DANS LES HYPOTHYROIDIES

Les concentrations de T3 sérique chez les myxœdémateux sont très variables, parfois les taux sont indétectables, souvent ils sont bas, mais ils peuvent se situer dans la zone normale (112), soit par stimulation de la sécrétion de T3 par le parenchyme altéré, soit par conversion périphérique exagérée de T4 en T3.

Aucune corrélation entre les taux de TSH et de T4 n'a été retrouvée chez les hypothyroïdiens, mais une corrélation entre thyroïdostimuline et T3 existe pouvant être utilisée comme un index d'appréciation de l'activité résiduelle du corps thyroïde. (124 - 185).

A la suite de cette étude, nous pourrions suspecter l'importance de la triiodothyronine sérique dans la physiologie et la pathologie humaine :

- 1 – Rôle dans le maintien de l'euthyroïdie après traitement d'une thyrotoxicose
 - 2 – Investigations de l'axe diencéphalo-hypophysothyroïdien : dosage effectué de pair avec ceux de la TSH dans une étude de la réponse à TRF chez des sujets soupçonnés d'hypothyroïdie. (89).
 - 3 – Hyperthyroïdies par augmentation isolée de T3.
-

HYPERTHYROIDIES SANS EXCES DE THYROXINE

Considérée autrefois comme une hormone sans grande importance par rapport à la thyroxine, la 3, 5, 3' L triiodothyronine apparaît aujourd'hui responsable d'une grande partie des effets métaboliques rapportés aux hormones thyroïdiennes.

Depuis les observations en 1957, de MAC LAGAN, rapportant une augmentation de T3 par rapport à T4 chez des patients hyperthyroïdiens, certains auteurs dosèrent systématiquement la triiodothyronine dans tous les états d'hypermétabolisme sans élévation concomittente de la thyroxine, le concept de thyrotoxicose à T3 mettait fin au paradoxe d'hyperthyroïdie à T4 normale.

Dans cette optique, nous avons étudié le taux sérique de la triiodothyronine dans une population d'hyperthyroïdiens, consultant pendant une période de 12 mois au service des radioisotopes du centre Jean PERRIN (Pr. G. MEYNIEL - C. R. L. C. C. - 63 - CLERMONT-FERRAND).

Les critères d'investigation étaient les suivants :

- 1 - examen clinique permettant une première appréciation de l'état fonctionnel thyroïdien.
- 2 - fixation de l'iode 131 à la 1ère, 6ème et 24ème heure.
- 3 - scintigraphie thyroïdienne à 131 I ou 99 m Tc.
- 4 - thyroxine totale
- 5 - Test de HAMOLSKY.

- 6 - index de T4 libre.
 - 7 - triiodothyronine totale.
 - 8 - test de freination par l'appréciation de la chute de la fixation après absorption de T3.
 - 9 - d'autres investigations non systématiques ont parfois été réalisées:
 - Réflexogramme achilléen,
 - Cholestérolémie,
 - Test de stimulation à la TSH.
-

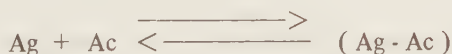
ÉTUDE DU DOSAGE RADIO-IMMUNOLOGIQUE DE LA TRIIODOTHYRONINE (T₃) UTILISÉ POUR NOTRE TRAVAIL

1 — PRINCIPE DES DOSAGES RADIO-IMMUNOLOGIQUES

En 1959, YALOW et BERSON (229) étudient la vitesse de renouvellement de l'Insuline marquée chez les sujets normaux et chez des sujets diabétiques traités par des injections répétées d'insuline de porc. En soumettant le plasma à la migration électrophorétique, ils mettent en évidence chez les diabétiques, une fraction radioactive qui migre à l'interzone $\beta - \gamma$ Globulines alors que chez le sujet normal, la radioactivité reste localisée au point de dépôt. Ils concluent donc à l'existence d'anticorps anti-insuline formant des complexes non précipitants et mettent à profit cette découverte pour élaborer une technique de dosage applicable maintenant à la majorité des hormones.

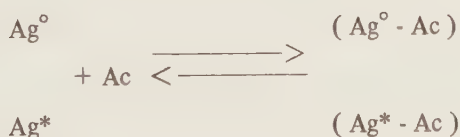
Un dosage radioimmunologique s'appuie sur la réaction de base antigène-anticorps (Ag - Ac) dans laquelle, l'antigène sera l'hormone à doser. Dans ces cas, il s'agit d'une réaction d'équilibre dynamique obéissant à la loi d'action de masse, les complexes formés étant solubles.

Soit :



Si nous ajoutons une quantité connue du même antigène mais marqué par un isotope radioactif : Ag*, on assiste alors à une compétition entre antigène marqué Ag* et non marqué Ag° vis-à-vis des sites de fixation de l'anticorps :

Soit :



Si on travaille à concentration d'anticorps $[Ac]$ et d'antigène marqué $[Ag^*]$, constantes, on constate que toute augmentation de la quantité d'antigène non marqué Ag^0 entraîne une diminution de la concentration du complexe Antigène marqué — Anticorps $(Ag^* - Ac)$ à l'équilibre.

En fait, ceci est le résultat d'un double processus :

- 1 La réaction étant une réaction d'équilibre, le fait d'ajouter des quantités croissantes d'antigène non marqué déplace progressivement l'équilibre dans le sens de la formation des complexes antigène-anticorps, qu'ils soient marqués ou non marqués.
- 2 Par contre, en ajoutant des quantités croissantes d'antigène non marqué et en gardant **constante** la quantité d'antigène marqué (Ag^*) on effectue une dilution de l'antigène marqué dans un compartiment antigénique de plus en plus volumineux ce qui diminue la concentration du complexe antigène marqué — anticorps $(Ag^* - Ac)$ au profit du complexe antigène non marqué — anticorps $(Ag^0 - Ac)$.

Au niveau de la concentration du complexe $(Ag^* - Ac)$:

- le premier processus tend à l'augmenter
- le deuxième processus tend à la diminuer.

On cherchera donc à éliminer un processus au profit de l'autre, de manière à avoir une fonction simple entre la concentration du complexe antigène marqué — anticorps $(Ag^* - Ac)$ et la concentration en antigène non marqué, Ag^0 , introduite dans le milieu. En pratique, on utilise une dilution de l'immun-sérum qui présente une **saturation rapide** des anticorps : c'est ainsi que l'antigène marqué se trouve déjà en excès par rapport à l'anticorps si bien que **seul** le processus de compétition entre les deux formes antigéniques vis-à-vis de l'antisérum va jouer.

Si nous appelons :

- B : concentration du complexe $(Ag^* - Ac)$
- F : concentration en antigène marqué resté **libre**.

Le rapport B/F (qui traduit la manière dont la radioactivité se répartit entre la fraction antigénique libre et les complexes antigène - anticorps) dépend de :

- 1 — la concentration en anticorps : [Ac]
- 2 — la concentration en antigène non marqué [Ag°]
- 3 — la concentration en antigène marqué : [Ag*]

Or :

$$[\text{Ac}] = \text{constante et } [\text{Ag}^*] = \text{constante.}$$

Donc, le rapport B/F n'est fonction que de [Ag°]

De plus, ce rapport B/F est une **fonction décroissante** de [Ag°] car on a vu que si [Ag°] augmente, B diminue (donc F augmente puisque $B + F = \text{constante}$) dont le rapport B/F diminue.

Dans ces conditions, il est possible de concevoir un dosage de la quantité d'antigène non marqué Ag° présent dans le milieu par une mesure du rapport B/F.

- Dans un premier temps, on mesure les rapports B/F en présence de quantités connues d'antigène non marqué (Standards), ce qui permet d'établir une courbe d'étalonnage.
- Dans un deuxième temps, on mesure le rapport B/F en remplaçant la solution étalon par le liquide biologique dont on veut connaître la teneur en antigène (hormone).

Le report sur la courbe étalon du rapport B/F obtenu permet alors de lire en abscisse la concentration cherchée.

II — MISE EN ŒUVRE D'UN DOSAGE RADIOIMMUNOLOGIQUE

1) Obtention des anticorps anti-hormone

L'antigénicité hormonale fut relativement longue à établir en raison :

- de la difficulté d'obtenir des préparations hormonales pures en quantité suffisante.

- du faible titre en anticorps des immun-sérums obtenus.
- de la mise en évidence délicate de complexes antigène-anticorps non précipitants.

Toutefois, il est maintenant prouvé que la majorité des hormones protéiques sont à la fois immunogéniques (pouvant induire une réponse immune) et antigénique (capables de se combiner avec un anticorps).

L'antigénicité des hormones est liée à la taille des molécules mais aussi à d'autres facteurs tels que la structure moléculaire (présence de ponts disulfures par exemple), l'aptitude à la polymérisation, la sensibilité aux enzymes protéolytiques.

Les techniques d'immunisation restent très empiriques : on utilise en général le cobaye ou le lapin auquel on injecte 100 μ g à 1 mg d'hormone en suspension dans un adjuvant (adjuvant de FREUND le plus souvent).

Signalons que des hormones de faible poids moléculaire (comme la triiodothyronine, par exemple), ne peuvent, injectées *seules*, induire la formation d'anticorps chez l'animal. Il convient alors de les utiliser comme haptènes, c'est-à-dire de les coupler à une grosse molécule protéique porteuse - bien souvent la sérum albumine bovine. L'agent couplant le plus classique est une carbodiimide ($R - N = C = N - R'$). Ces molécules couplées sont injectées à l'animal et il faudra le plus souvent épuiser l'immun-sérum obtenu contre la sérum - albumine bovine afin d'éviter, dans le dosage, des interactions non spécifiques. (62).

Par cette méthode, il a été possible d'obtenir les anticorps vis-à-vis :

- des hormones thyroïdiennes : thyroxine (T4) et Triiodothyronine (T3)
- de la majorité des stéroïdes.

2) Marquage de l'Antigène

Le marqueur le plus couramment utilisé est l'isotope 125 de l'iode : $^{125}I^*$.

En effet, l'iode se fixe particulièrement bien sur les noyaux tyrosine présents dans presque toutes les hormones, alors que le marquage des protéines par un isotope d'un élément constitutif des acides aminés (C, H, O, N) reste très délicat. De plus, ces éléments ne possèdent pas d'isotope émetteur γ ce qui complique sensiblement la technique de détection.

La méthode de marquage la plus courante est celle d'HUNTER et GREENWOOD (71) dite « à la chloramine - T » :

- 1 — la chloramine - T, en se décomposant dans l'eau entraîne la formation d'acide hypochloreux HOCl.
- 2 — HOCl va oxyder l'iodure radioactif sous forme d'iode cationique I^+
- 3 — Cet I^+ , par substitution électrophile, va s'introduire en position - ortho- de la fonction - OH des noyaux tyrosine .
- 4 — Au bout de 15 à 90 secondes, la réaction est arrêtée par addition d'un large excès de métabisulfite de sodium.

Cette méthode très rapide permet d'obtenir de faibles quantités d'hormones à très haute activité spécifique.

Pour les hormones protéiques non iodées naturellement, il convient de limiter le marquage à une moyenne de 0,5 à 1 atome d'iode par molécule, car une saturation en iode des noyaux tyrosine inhiberait la liaison ultérieure hormone-anticorps.

Pendant longtemps, on a pensé que l'identité de comportement immunologique entre antigène marqué et antigène non marqué était une condition indispensable à un dosage radioimmunologique. En fait, YALOW et BERSON estiment que cette identité n'est plus nécessaire, à condition, par contre, d'être assuré de l'identité immunologique des standards et de l'antigène à doser.

3) Choix d'une technique de séparation des fractions antigéniques libres et liées

Nous avons vu qu'un dosage radioimmunologique se ramenait à une mesure du rapport B/F en fonction des concentrations en antigène non marqué. Il faudra donc trouver une méthode de séparation de l'hormone marquée libre (F) et du complexe hormone marquée - anticorps (B).

Différentes techniques ont été proposées :

- 1 Migration électrophorétique (230) : ce fut la première méthode utilisée par YALOW et BERSON pour l'Insuline.

- 2 Précipitation des complexes antigène - anticorps par le sulfate d'ammonium (72).
- 3 Adsorption de l'hormone libre sur un substrat solide : talc, kaolin, charbon-dextran.
- 4 Immuno-précipitation (82) : méthode dite « du double anticorps » : elle consiste à précipiter les complexes antigène - anticorps par un immum sérum anti - γ - globulines de l'animal ayant servi à l'immunisation hormonale.
- 5 Passage sur résines échangeuses d'ions (59) qui retiennent uniquement l'hormone marquée libre.
- 6 Fixation de l'anticorps à un substrat solide : polystyrène, cellulose, sephadex, etc.

III — APPLICATION AU DOSAGE DE LA TRIIODOTHYRONINE (T3)

Les dosages ont été réalisés au laboratoire des Radioisotopes « In Vitro » du Centre Jean Perrin.

La méthode adoptée utilise le charbon - dextran comme technique de séparation avec centrifugation réfrigérée des tubes et mesure de la radio-activité des culots de centrifugation qui correspondent à la fraction antigénique libre (F).

a - Réactifs

Ils sont fournis par les Laboratoires ABBOTT (division produits diagnostic).

- Triiodothyronine marquée à 125 I* = activité spécifique moyenne de 500 μ Ci/ η g.
- Triiodothyronine standard.
- Immun-sérum de lapin anti - T3 humaine
- Suspension de charbon-dextran.
- Tampon borate (milieu réactionnel et dilution des standards) : 0,01 M ; pH = 8,6 à 0,1 % de sérum albumine bovine.

b - Matériel utilisé

- la séparation est effectuée par centrifugation à 4° C à 3000 t.p.m sur centrifugeuse MSE « Mistral 2 L ».
- les mesures de radioactivité sont effectuées par comptage en scintillation solide (cristal - puits Na I/T1) : l'appareil utilisé est un passeur automatique d'échantillons à deux voies de comptage. Les comptages se font en spectrométrie γ (réglage sur le pic d'absorption totale d' 125 I) avec un prétemps de 10 minutes. Les résultats sont inscrits sur machine imprimante.

c - Expression des résultats

Les dilutions standards utilisées sont :

S1 = 800 η g/100 ml ; S2 = 400 η g/100 ml ; S3 = 200 η g/100 ml ;
S4 = 100 η g/100 ml ; S5 = 50 η g/100 ml ; S6 = 0 η g/100 ml.

La courbe étalon est établie (Fig .) en portant en abscisse les différentes concentrations standards (antigène non marqué) et en ordonnée non pas les rapports B/F, mais les rapports Fi/t :

$$\frac{F_i}{T} = \frac{\text{Radioactivité Libre en présence du ième standard}}{\text{Radioactivité totale introduite (B + F) .}}$$

Pour chaque sérum, les dosages ont été réalisés en triple exemplaire. La moyenne des taux de comptage de radioactivité libre (fixée sur le charbon - dextran) en présence du sérum inconnu (Fx) est rapportée à la radioactivité totale introduite : Fx/t.

Il suffit de reporter Fx/T sur la courbe étalon pour connaître directement la teneur du sérum en T3 exprimée en η g/100 ml. Cette méthode permet de déterminer avec une bonne précision des quantités allant de 0 à 800 η g/100 ml.

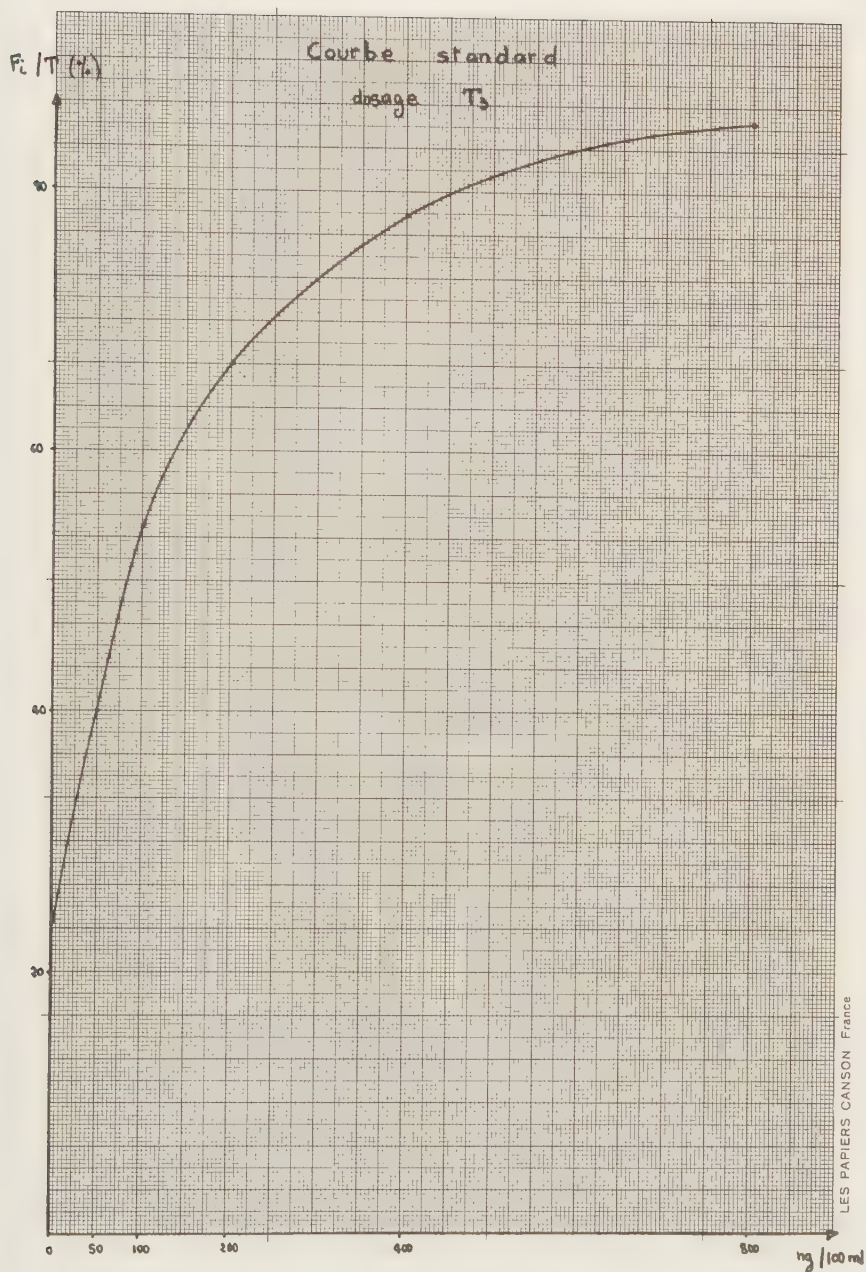
d - Étalonnage de la méthode

Afin de déterminer les valeurs de triiodothyronine circulante chez l'adulte euthyroïdien, nous avons effectué le dosage de T3 chez 93 adultes sains, adressés par le centre de transfusion sanguine de Clermont-Ferrand.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- Moyenne : 112 η g/100 ml
- Écart-type : 27,6 η g/100 ml.

Chez l'adulte euthyroïdien, nous avons retenu un intervalle de ± 26 , soit 57 η g/100 ml à 167 η g/100 ml comme valeurs limites de concentration en T3 mesurée dans le Laboratoire.



R É S U L T A T S

Nous avons étudié :

— 139 hyperthyroïdies, qui se décomposaient en :

- 66 maladies de BASEDOW
- 9 goîtres multinodulaires
- 32 adénomes toxiques
- 32 hyperthyroïdies traitées récidivantes.

Dans ce dernier groupe, il y avait :

- 8 adénomes toxiques traités à l'I 131
- 24 maladies de BASEDOW, dont :
 - 14 avaient reçu des anti-thyroïdiens de synthèse,
 - 9 une I. R. A. Thérapie et
 - 1 une intervention chirurgicale.

Sur 139 sujets hyperthyroïdiens, nous avons 26 formes avec hypersécrétions préférentielles de T3 :

- | | | | | | |
|---|---|---|---|------------------------------|--|
| — | 7 hyperthyroïdies à T3 sur 66 maladies de BASEDOW | | | | |
| — | 0 | " | " | 9 goîtres multinodulaires | |
| — | 10 | " | " | 32 adénomes toxiques | |
| — | 9 | " | " | 32 hyperthyroïdies traitées. | |

Par rapport aux sujets vierges de tout traitement antérieur, on observe 17 thyrotoxicoses à T3 sur 107 hyperthyroïdies.

SEXE

— Maladies de BASEDOW	:	6 femmes 1 homme
— Adénomes toxiques	:	9 femmes 1 homme
— Hyperthyroïdies traitées	:	4 femmes 5 hommes

AU TOTAL : 19 femmes
7 hommes.

AGES

— Maladies de BASEDOW	:	âge minimum	23 ans
		âge maximum	50 ans
		âge moyen	40 ans
— Adénomes toxiques	;	âge minimum	30 ans
		âge maximum	67 ans
		âge moyen	51 ans
— Hyperthyroïdies traitées	:	âge minimum	26 ans
		âge maximum	72 ans
		âge moyen	48 ans.
— Femmes	:	âge minimum	23 ans
		âge maximum	72 ans
		âge moyen	48 ans.
— Hommes	:	âge minimum	26 ans
		âge maximum	59 ans
		âge moyen	45 ans.

Nous étudierons successivement :

1 — Les maladies de BASEDOW

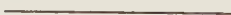
- a) Formes typiques.
- b) Formes limites.

2 – Les adénomes toxiques

a) Formes typiques

b) Formes limites.

3 – Les hyperthyroïdies traitées.



MALADIES DE BASEDOW A SÉCRÉTION PRÉFÉRENTIELLE DE T3

FORMES TYPIQUES

Dans 3 cas, le taux de T3 sérique est nettement au-dessus des valeurs normales : le taux de T4 totale est dans les valeurs basses et s'associe à un index de thyroxine libre normal.

La freination par cynomel négative (1 cas) signe l'absence du rétro-contrôle.

CAS N° 1

Mme AND ... Sexe : Féminin - Age : 48 ans - N° dossier : 2687.

Depuis 1 an, apparition d'un amaigrissement avec appétit conservé, un tremblement fin, une thermophobie et une exophtalmie qui s'accroît depuis 6 mois.

Il s'y associe palpitations, hypersudation, anxiété et énervement, troubles du sommeil. L'examen retrouve une asthénie physique avec signe du tabouret.

Poids : 64 kg — Taille : 1 m 50 — Puls : 110 —
Réflexogramme : 310 m/s — Cholestérol : 2,6 g/l.

— La fixation de l'I 131 est de :

- 23 à la 1ère heure
- 59 à la 6ème heure
- 71 à la 24ème heure.

— Scintigraphie : R. A. S.

- Thyroxine : 8,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Test d'HAMOLSKY : 38
- Index de thyroxine libre : 3,2
- T3 : 300 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$
- Non freinable sous cynomel.

CAS N° 2

Mme CHA... Sexe : Féminin - Age : 30 ans - N° dossier : 3032.

Goître homogène depuis quelques mois, associé à un amaigrissement de 3 kg en 2 mois (suivi d'une reprise pondérale).

Exophtalmie ; thermophobie et troubles du sommeil.

Poids : 57 kg — Taille : 1,60 m — Pouls : 130

- La fixation de l'iode 131 est de :
 - 48 à la 1ère heure
 - 75 à la 6ème heure
 - 61 à la 24ème heure.
- La scintigraphie montre une hypertrophie homogène.
- Thyroxine : 6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Test de HAMOLSKY : 26
- Index de thyroxine libre : 1,6
- T3 : 250 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$.

CAS N° 3

Mme FOR... Sexe : Féminin - Age : 42 ans - N° Dossier 3194.

Antécédents familiaux :

- Mère : un goître.
- Père : un goître.

Depuis 2 ans, elle a vu augmenter la taille de son cou.

On retrouve un tremblement, une thermophobie avec transpiration, pas de soif anormale, appétit conservé, poids stable.

Quelques troubles du sommeil.

Poids : 54 kg — Taille : 1,64 m — Pouls : 76.

Palpation cervicale ; augmentation ferme du corps thyroïde prédominance à droite.

— Fixation de l'iode	: bloquée
— Thyroxine	: 11,5 μ g/100 ml
— Test de HAMOLSKY	: 36
— Index de thyroxine libre	: 4,1
— T3	: 250 ng/100 ml.

MALADIES DE BASEDOW A SÉCRÉTION PRÉFÉRENTIELLE DE T3

FORMES LIMITES

La concentration de T3 sérique est élevée dans ces 4 cas, elle s'associe à un taux de T4 à la limite supérieure de la normale. L'index de thyroxine libre normale (72) montre que les signes d'hyperthyroïdie ne peuvent être dus qu'au taux élevé de T3.

CAS N° 4

Melle REM.... Sexe : Féminin - Age 43 ans - Dossier N° 3548.

Augmentation de volume du corps thyroïde depuis 3 mois, semble-t-il, de la taille d'une 1/2 orange ferme.

Il s'y associe une exophtalmie, un tremblement fin.

La malade se plaint en outre de palpitations, soif importante, thermophobie, troubles du sommeil.

Asthénie physique avec signe du tabouret.

Poids : 61 kg — Taille : 1,62 m — Pouls : 96.

- Fixation de l'iode 131 :
 - 52 à la 1ère heure
 - 73 à la 6ème heure
 - 67 à la 24ème heure.
- Scintigraphie : hypertrophie homogène
- Thyroxine : 12,5 µg/100 ml
- Test d'HAMOLSKY : 33
- Index de thyroxine libre : 4,1.
- T3 : 385 ng/100 ml
- Non freinable sous cynomel.

CAS N° 5

M. PAG ... Sexe : Masculin - Age : 46 ans - Dossier n°3430.

Augmentation de volume du corps thyroïde associée à un tremblement fin et exophtalmie légère.

Le patient se plaint d'asthénie physique, de transpiration, de soif et de troubles du sommeil.

Poids : 69 kg — Taille : 1,50 m — Pouls : 96.

- Fixation de l'iode 131 :
 - 49 à la 1ère heure
 - 59 à la 6ème heure
 - 54 à la 24ème heure.
- Scintigraphie : hyperthrophie homogène.
- Thyroxine : 12,5 µg/100 ml
- Test d'HAMOLSKY : 36
- Index de thyroxine libre : 4,5
- T3 : 375 ng/100 ml.

CAS N° 6

Mme FRA.... Sexe : Féminin - Age : 23 ans — N° Dossier 4770.

Antécédent familial : goître chez une arrière grand-mère.

Elle consulte pour palpitations et apparition d'une petite augmentation de volume du corps thyroïde.

On note un amaigrissement de 5 kg en 9 mois. Une transpiration importante accompagnée de soif. L'appétit est normal.

- Petite rétraction occulo-palpébrale.
- Hyperthrophie de la région de l'isthme.

Poids : 50 kg — Pouls : 80.

- Fixation de l'iode 131 :
 - 55 à la 1ère heure
 - 84 à la 6ème heure
 - 81 à la 24ème heure.
 - Scintigraphie : hyperfixation homogène
 - Thyroxine : 12 μ g/100 ml
 - Test de HAMOLSKY : 46
 - Index de thyroxine libre : 5,5
 - T3 : 410 η g/100 ml.
- Non freinable par le Cynomel.

CAS N° 7

Mme RAY... Sexe : féminin - Age : 50 ans. - N° Dossier 5635.

Pas d'antécédent particulier.

Présente depuis 6 mois : tachycardie avec palpitations.

Le poids est resté stable.

Thermophobie et asthénie sont associées à une exophtalmie.

Poids : 60 kg — Pouls : 95.

- La fixation de l'iode 131 est de :
 - 37 à la 1ère heure
 - 61 à la 6ème heure
 - 55 à la 24ème heure.
 - Scintigraphie : hypertrophie diffuse
 - Thyroxine : 12,3 μ g/100 ml
 - Test de HAMOLSKY : 36
 - Index de Thyroxine : 4,4
 - T3 : 530 η g/100 ml.
-

ADÉNOMES TOXIQUES A T3

FORMES TYPIQUES

Les valeurs de T3 dans les 8 cas suivants s'associent à des taux de T4 et des index de T4 libres normaux.

Dans deux cas, la non freination à la triiodothyronine signe le caractère autonome de ces hyperthyroïdies.

CAS N° 8

Mme CHA.... Sexe : Féminin - Age : 67 ans - Dossier N° 1571.

La malade s'est aperçue d'une tuméfaction de la thyroïde un mois auparavant, de fait, il existe un nodule du lobe gauche.

L'amaigrissement se chiffre à 8 kg en 10 mois. Il s'y associe un tremblement fin avec thermophobie, des palpitations, une asthénie physique, troubles du sommeil et troubles psychiques de type anxiété.

Quelques mois avant, T4 était à 8,6 µg/ml, le test de HAMOLSKY à 31.

Tour de cou : 31 cm — Pouls : 80

— Fixation de l'iode 131 :

- 37 à la 6ème heure

- 54 à la 24ème heure.

— Scintigraphie : adénome toxique au lobe gauche

– Thyroxine : 9,9 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

— Test de HAMOLSKY : 31

— Indice de T4 libre : 3,0

— T3 : 190 η g/100 ml.

CAS N° 9

Mme MEL.... Sexe : Féminin - Age : 67 ans — Dossier N° 900.

Goître depuis 2 à 3 ans, devenu récemment douloureux à la déglutition, avec augmentation de volume, l'examen trouve un petit nodule à gauche, ferme, homogène, ascensionnant à la déglutition.

On retrouve un amaigrissement avec tremblements, palpitations, crampes musculaires. En outre, il n'existe aucune asthénie physique.

Poids : 53 kg — Taille : 1,56 m — Pouls : 100
TA : 18/9,5

— Fixation de l'iode 131 :

- 54 à la 6ème heure

- 66 à la 24ème heure.

— Scintigraphie : adénome toxique du lobe gauche

— Thyroxine : 9,3 μ g/100 ml

— Test de HAMOLSKY : 26

— index de thyroxine libre : 2,47

— T3 : 215 η g/100 ml.

CAS N° 10

Mme DAV... Sexe : Féminin - Age : 31 ans - Dossier n° 1731.

Hypertrophie du lobe droit, tremblement fin des doigts. Il s'associe dyspnée, épisode lipothymique et trouble du caractère, ainsi que thermophobie, asthénie physique et psychique.

Poids : 64 kg — Taille : 1,63 m — Pouls : 88
Tour de cou : 34 cm

— Fixation de l'iode 131 :

- 8 à la 1ère heure

- 26 à la 6ème heure

- 40 à la 24ème heure.

- Scintigraphie : hyperfixation du lobe droit, réactivation à gauche après TSH.
- Thyroxine : 11,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Test de HAMOLSKY : 31
- Index de thyroxine libre : 3,5
- T3 : 340 $\text{ng}/100\text{ ml}$
- Non freinable sous cynomel.

CAS N° 11

Mme BEA.... Sexe : Féminin - Age : 30 ans - Dossier n° 403.

Elle présente une augmentation du corps thyroïde développée aux dépens du lobe gauche, de consistance élastique..

Maigrissement de 5 kg en 1 mois. Avec diarrhée, tremblement, transpiration et thermophobie, insomnie, émotivité et irritabilité.

Poids : 65 kg — Taille : 1,65 m — T.A. : 12/7

- Fixation de l'iode 131 :
 - à la 1ère heure
 - 27 à la 6ème heure
 - 45 à la 24ème heure.
- Thyroxine : 8,6 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$
- Test de HAMOLSKY : 34
- Index de thyroxine libre : 2,9
- T3 : 215 $\text{ng}/100\text{ ml}$
- Non freinable sous cynomel.

CAS N° 12

M. CHE.... Sexe : Masculin - Age : 59 ans - Dossier n° 1873.

Amaigrissement de 11 kg en 6 mois, avec appétit conservé, associé à une frilosité, des troubles du sommeil, des troubles psychiques et une asthénie physique et psychique.

Les débuts des troubles remontent à 4 ans.

L'examen ne retrouve pas de corps thyroïde palpable, par contre, il existe une cardiopathie hypertensive.

Poids : 59 kg — Taille : 1,75 m — Pouls : 72
Tour du cou : 36 cm

— Fixation de l'iode 131 :

- 17 à la 1ère heure
- 27 à la 6ème heure
- 34 à la 24ème heure.

- Scintigraphie : adénome toxique du lobe gauche
- Thyroxine : 7,5 μ g/100 ml
- Test de HAMOLSKY : 29
- Index de thyroxine libre : 2,1
- T3 : 200 ng/100 ml.

CAS N° 13

Mme MAT... Sexe : Féminin - Age : 44 ans - Dossier n° 5826.

Asthénie depuis 6 mois, avec nervosité extrême.

Amaigrissement de 4 kg, malgré un appétit conservé.

Le regard est brillant, les mains sont moites, le cœur est rapide.

Poids : 62 kg — Pouls : 96

- La fixation de l'iode 131 est de :
 - 34 à la 1ère heure
 - 50 à la 6ème heure
 - 46 à la 24ème heure.
- Scintigraphie : adénome du lobe gauche
- Thyroxine : $10,9 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$
- Test d'HAMOLSKY : 33
- Index de thyroxine libre : 3,6
- T3 : $400 \text{ ng}/100 \text{ ml}$.

CAS N° 14

M. ROC.... Sexe : Féminin - Age : 44 ans - N° Dossier 5796.

Amaigrissement de 4 kg en quelques mois avec conservation de l'appétit.

Le regard est brillant.

Soif et thermophobie s'associent à des palpitations.

Poids : 58 kg — Pouls : 95

- La fixation de l'iode 131 est de :
 - 4 à la 1ère heure
 - 6 à la 6ème heure
 - 12 à la 24ème heure.
- Scintigraphie : adénome de l'isthme
- Thyroxine : $9,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$
- Test de HAMOLSKY : 34
- Index de thyroxine libre : 3,2
- T3 : $220 \text{ ng}/100 \text{ ml}$.

CAS N° 15

Mme LAP.... Sexe : Féminin - Age : 56 ans — Dossier n° 5663

Antécédent de goitre il y a 5 ans, traité à l'iode depuis quelques mois, le volume du cou, s'est modifié. Le poids a diminué de 8 kg.

Il s'y associait :

- crampes musculaires
- soif intense avec thermophobie
- asthénie physique et psychique
- troubles du sommeil
- palpitations et dyspnée d'effort.

Poids : 74 kg — Pouls : 75

— Fixation de l'iode 131

- 22 à la 1ère heure
- 44 à la 6ème heure
- 49 à la 24ème heure.

- | | |
|----------------------------|--------------------------|
| — Scintigraphie | : adénome du lobe gauche |
| — Thyroxine | : 10,9 μ g/100 ml |
| — Test de HAMOLSKY | : 38 |
| — Index de thyroxine libre | : 4,1 |
| — T3 | : 275 ng/100 ml. |
-

ADÉNOMES TOXIQUES A T3

CAS LIMITES

Dans ces deux cas suivants, T3 est nettement élevée, T4 à la limite supérieure de la normale, l'index de T4 libre normal.

CAS N° 16

Mme CHA.... Sexe : Féminin - Age : 62 ans - Dossier n° 2538.

Depuis un an, la malade se plaint de soif avec hypersudation et thermophobie.

On trouve une voix rauque avec cheveu fin et langue décapillée, des troubles du sommeil, un signe du tabouret, un tremblement important ; un certain degré d'amaigrissement peut s'expliquer par un régime diabétique.

Depuis un an également, il existe une fibrillation auriculaire résistant à la cardioversion et au traitement digitalique.

Poids : 57 kg — Taille : 1,55 m — Pouls : 110
Tour du cou : 32 cm

— Fixation à l'iode 131 :

- 49 à la 6ème heure

- 59 à la 24ème heure.

— Scintigraphie : adénome toxique du lobe gauche

— Thyroxine : 12,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$

— Test de HAMOLSKY : 34

— Index de thyroxine libre : 4,9

— T3 : 410 $\text{ng}/100\text{ ml}$.

	Nom	Sexe	Age	T4	T3 test	IT4 libre	T3	Cynomel
Maladie de Basedow	AND....	F	48	8,5	38	3,2	300	—
	CHA....	F	30	6	26	1,6	250	
	FOR....	F	42	11,5	36	4,1	250	
	REM....	F	43	12,5	33	4,1	385	—
	PAG....	M	46	12,5	36	4,5	375	
	FRA...	F	23	12	46	5,5	410	—
	RAY...	F	50	12,3	36	4,4	530	
Adénome toxique	CHA....	F	67	9,9	31	3,0	190	
	MEL....	F	67	9,3	26	2,4	215	
	DAU....	F	31	11,4	31	3,5	340	—
	BEA....	F	30	8,6	34	2,9	215	—
	CHE....	M	59	7,5	29	2,1	200	
	MAT....	F	44	10,9	33	3,6	400	
	ROC....	F	44	9,5	34	3,2	220	
	LAP....	F	56	10,9	38	4,1	275	
	CHA....	F	62	12,5	34	4,9	410	
	VIL....	F	48	12,3	32	3,9	360	

T3	T3	Hypertrophie diffuse	Nodule	Arnaigrissement	Tremblement	Thermophobie	Exophtalmie	Myxœdème prétilial	Poids > 100
Basedow									
AND...	300	-		+	+	+	+	-	+
CHA...	250	+		±	-	+	+	-	+
FOR...	250	+			+	+	-	-	-
RI M...	385	+			+	+	+	-	-
PAG...	375	+			+	-	+	-	-
FRA...	410	+		+	+	+	+	-	-
RAY...	530	+		-	-	+	+	-	-
Adénomes toxiques									
CHA...	190		+	+	+	+	-	-	-
MEL...	215		+	+	+	-	-	-	+
DAU...	340		+		+	+	-	-	-
BLA...	215		+	+	-	+	-	-	?
CHL...	200			+					
MAT...	400			+	-	-	-	-	-
ROC...	220			+	-	+	-	-	-
LAP...	275		+	+		+	-	-	-
CHA...	410		+	±	+	+	-	-	? AC
VIL...	360		+	-	-	-	-	-	? AC

RÉCIDIVES D'HYPERTHYROIDIES TRAITÉES

9 cas sur 32 maladies de BASEDOW traitées antérieurement, présentent une récurrence sous forme d'hyperthyroïdie limitée à T3.

Les signes d'hypermétabolisme peuvent être rapportés à l'excès de T3 dont les taux sont toujours au-dessus de 200 ng/100 ml, l'indice de thyroxine libre étant, dans tous les cas, normal à la limite supérieure de la normale.

	Age	Sexe	1ère	6ème	24ème	S
PIN	72	F	19	54	69	Homogène
GEN	51	F	35	71	80	Multi-nodulaire
SIM	26	H	49	61	61	?
MIO	50	H	25	60	49	Hyperfon. à gauche
ANZ	52	F	22	63	49	Hyperfix.
DEL	48	H	34	52	51	Hyperfix.
FAU	45	H	24	59	76	Hypertrophie
ROB	40	H	62	77	72	Hypertrophie
DAL	54	F	38	59	57	goître hétérogène

T4	Hamol.	Index T4 libre	T3	Traitement antérieur
12,2	38	4,6	235	6 mois avant
13,6	33	4,5	705	Opérée en 1958
12,2	38	4,6	280	ATS
11,9	35	4,1	200	6 mci 1 an avant
12,5	38	3,25	320	4 mci 6 mois avant
7,9	29	2,3	350	Néomercazole
2	27	0,5	245	Néomercazole
10,5	42	4,4	530	Basdène
11	35	3,9	310	Néomercazole

LES HYPERTHYROIDIES A T3 DANS LA LITTÉRATURE

En 1957, MAC LAGAN par chromatographie sur papier mesure T4 et T3 chez 6 patients thyrotoxiques et remarque une augmentation relativement plus importante de T3 par rapport à T4 (106).

Plus tard, en 1959, RUPP J., décrit chez une jeune femme de 23 ans, cliniquement euthyroïdienne avec hypertrophie diffuse de la thyroïde une augmentation de la T3 avec PBI normal . (168).

WERNER S. C., en 1960, observe un cas de goître nodulaire non toxique chez une fille de 14 ans dont T3 était l'hormone essentielle, tant dans le sérum que dans un lobe thyroïdien. (227).

C'est en 1961 que MACK R. E. étudie un patient avec un cancer métastatique de la thyroïde et hypertriiodothyroninémie isolée. (122).

La première description de maladie de BASEDOW avec hypersécrétion de T3 a été faite également en 1961 par RUPP J. chez une fille de 19 ans. (169).

En 1963, SHIMAOKA fait la même constatation dans le sérum d'un sujet porteur d'un goître uninodulaire toxique. (187).

En 1964, CZEINIAK note une toxicose à triiodothyronine dans une série de 10 femmes. (46).

Cependant, ces différentes observations faisaient intervenir le rôle primordial de T3 sur le plan métabolique de façon toute spéculative, en effet, nulle part la concentration en T4 libre ni les capacités de liaison de TBG n'étaient mesurées.

En 1968, HOLLANDER rapporte une maladie de BASEDOW typique avec thyroxine, PBI et concentration de TBG normaux, mais augmentation de la T3 circulante dosée par chromatographie gazeuse. (91).

En 1970, utilisant une technique par compétition, STERLING décrit 12 patients avec nodules toxiques et 7 maladies de BASEDOW avec T4 normale et T3 élevée. (197).

Par la même méthode, WAHNER (1971) et IVY (1971) font les mêmes constatations dans une série de sujets semblables (223 - 100).

En 1971, HOLLANDER décrit des T3 thyroxitoxicoses chez des sujets traités par une dose suboptimale de méthyl-thiouracile avec taux sérique de T4 faible et T3 élevée. (92).

Puis, par technique radioimmunologique divers auteurs identifèrent des T3 toxicoses :

- HOLLANDER en 1972 sur 40 patients, (96), puis :
- BELLABARBA, WAHNER, LILIAN, MITSUMA, VAN HERLE, LANDE (11, 12, 13, 126, 219, 224).
- En 1973 : ARO, GHARIB, NOUEL, POPMA, RUSKIN, SUNG, JACOB, SAKURADA (64, 63, 139, 101, 154, 170, 173, 205).
- En 1974 : FAIRCLOM, AHMED (5, 54).

Dg		Fixation à la 24ème heure	Test au cyno- mel	T3 en $\eta\text{g}/100$ ml n170-270 $\eta\text{g}/100$ ml	T4
Récidive d'hyperthy- roïdie	1 chirurgie	42	—	561	5,8
	2 "	13	—	500	6,1
	3 131 I	74	—	1016	5,3
	4 "	100	—	642	5,0
	5 "	45	—	557	7,0
	6 "	8	—	433	6,3
Goître nodulaire toxique	7	42	anormal	1563	5,8
	8	32	anl	643	4,7
	9	14	anl	593	5,6
	10	29	anl	713	2,4
	11	13	—	535	2,8
	12	34	anl	564	6,2
	13	24	—	491	4,6
	14	18	—	715	7,2
	15	38	—	622	5,2
	16	66	—	439	6,8
	17	12	anl	379	2,9
	18	27	—	526	7,7
Goître diffus toxique	19	100	—	442	4,6
	20	50	anl	535	5,0
	21	65	—	622	5,2
	22	26	anl	1332	5,6
	23	55	—	662	4,5
	24	43	anl	417	5,5
	25	63	—	928	4,2
Inconnu	26	—	—	768	4,9

STERLING (197).

Dg		Test de freination	MB %	TBG mg/100 ml n° 16-24	T4 totale n° 4 11 µg/100 ml	T 3 240 ± 80 ng/ 100 ml
Toxique	1 ♀	50/51	+ 19	18,8	10,3	580
	2 ♀	25/81	+ 26	21,9	10,8	391
Toxique	3 ♂	34/32	+ 31	19,4	11,0	551
	4 ♀	49/43	— —	22,0	10,5	512
	5 ♂	36/30	+ 19	18,0	10,6	556
	6 ♀	30/26	— —	20,5	9,0	772
Toxique	7 ♀	77/..	+ 25	17,5	11,2	840
Toxique	8 ♀	71/..	— —	25,3	11,5	955

IVY - T3 toxiques - 1971 - (100).

Les patients 7 et 8 ont une T4 à la limite supérieure de la normale.

Le patient 8 a une TBG un peu supérieure à la normale. Cependant, la réaction thyrotoxique est probablement plus en rapport avec les taux très élevés de T3 qu'avec les valeurs subnormales de T4.

NI	T3 ng/100 ml	96 - 172
29 goîtres nodulaires toxiques	807	
8 adénomes toxiques	525	
3 goîtres multinodulaires toxiques	285	

T3 Toxiques : HOLLANDER - 1972 - (96).

	T4 µg/100 ml n 5 - 12	Test au cynomel (50 % de suppression)	T3 ng/100ml 150 - 270	Capacité liante pour la T4 19 - 23
1	1,5	40,8 - 40,4	393	— — —
2	6,8	— — —	393	— — —
3	12,1	45 - 52	500	18,3
4	11,6	— — —	788	21,4
5	10,5	— — —	938	— — —
6	9,7	— — —	626	16,4
7	9,5	34,5 - 34,5	587	28,4

T3 Toxiques : BELLABARBA - 1972 - (11).

	T4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ 4 - 11	Test au cynomel (50 % de suppression)	M B - 13 + 13 %	T3 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ 160 - 320	Capacité liante 16-24
1	10,3	50 - 51	+ 19	580	18,8
2	7,4	25 - 18	+ 26	391	21,9
3	11,0	- -	+ 31	596	19,4
4	10,5	49 - 43	-----	512	18,0
5	9,0	36 - 30	+ 19	556	17,8
6	9,0	26 - 26	- - -	772	20,5
7	5,5	- -	+ 36	840	21,5

T3 Toxicoses : WAHNER - 1972 - (224)

MITSUMA - 1972 (126) : Une fille de 8 ans 1/2 présentant une hyperthyroïdie traitée par propylthiouracil et rechutant à 11 ans 1/2 sous forme d'une T3 thyrotoxicose (tachycardie, tremblement, taille de la thyroïde : 3 fois la normale).

T4 totale	: 7,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	(N : 3,9 - 9,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
T4 libre	: 3,3 " "	(1,5 - 4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
T3 totale	: 1200 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$	(N : 96 - 170 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$)
T3 libre	: 2,3 " "	(N : 0,23 - 0,45 " ")
TBG	: 21,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	(N : 21 - 30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)

JACOBS - 1973 (100) :

Date	N : 80 à 160 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$
01/72	290 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$
02/72	250 "
08/72	217 "
10/72	201 "
11/72	153 "
01/73	180 "
03/73	160 "

POPMA - 1973 (154) :

Q ♀ 6 ans

T4 : 10,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (N : 4 - 11)T3 : 405 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ (243 $\pm$ 40)Capacité liante TBG : 16,9 N , 20 $\pm$ 4.

SUNG - 1973 (205) :

A 3 dosages successifs :

T4 : 4,2 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (N 3 - 7)

3,4 "

3,9 "

T3 : 820 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ (N 120 - 190)

800 "

1090 "

SAN MARCO - 1973 (174) :

Q ♀ 72 ans

Amaigrissement 5 kg - tremblements - sueurs - thermophobie - polydypsie - corps thyroïde augmenté de volume ; T4 : 4,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$; T3 : 165 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$.

AHMED - 1974 (5) :

♂ 15 ans

T4 : 5,3 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ N : 2,9 - 6,4

Hamolsky : 12,8 N : 10 - 16,4 %

T3 : 800 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ N : 170 - 270.

FAIRCLOUGH - 1974 (54) :

Q ♀ 43 ans

T3 : 455 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ N : 130 - 300.

Le diagnostic de T3 thyrotoxicose doit être envisagé lorsqu'il existe des signes cliniques et biologiques d'hypermétabolisme (élévation du métabolisme basal notamment) associés à des valeurs normales de thyroxine.

Une hyperthyroïdie à T3 se définit sur les critères suivants :

- 1 Signes cliniques d'hyperthyroïdie
- 2 Taux sérique normal de T4
- 3 Absence d'anomalie de la protéine vectrice
- 4 Fonctionnement thyroïdien autonome avec perte du retrocontrôle.
- 5 Taux sérique augmenté de T3.

FRÉQUENCE

- BELLABARBA l'évalue à 7 cas sur 62 hyperthyroïdies étudiées (11).
- HOLLANDER en rapporte 10 cas sur 200 hyperthyroïdies, (96), et
- NOUEL, 5 sur 75 (139).
- Notre observation en retrouve 17 cas sur 107 hyperthyroïdies non traitées et 26 sur 139 si on incorpore les récides après traitement.

Cette fréquence serait plus élevée chez les populations des régions carencées en iode. (88 - 97).

SEXE

Il semble sans influence sur la répartition, mais on retrouve la prédominance féminine commune aux hyperthyroïdies.

- IVY, sur 8 cas, relève 6 femmes et 2 hommes (100).
- HOLLANDER trouve 22 femmes sur 40 cas.
- Notre rapport a été de 19 femmes pour 7 hommes.

AGE

Il épouse la courbe de fréquence des hyperthyroïdies en général.

Dans les travaux de HOLLANDER (1972) (96), l'âge des patients oscille entre 22 et 74 ans.

Sur les 8 patients publiés par IVY, (100), les âges relevés sont :

19, 26, 34, 49, 51, 57, 59, 76 ans. (1971).

Les plus jeunes cas rapportés concernent une fillette de 11 ans 1/2 par MITSUMA (132) et une de 6 ans présentant un adénome toxique à sécrétion préférentielle de T3 par POPMA. (159).

L'éventail des âges dans nos observations va de 23 à 72 ans.

CLINIQUE

Ces patients ne se distinguent pas de ceux ayant une maladie de BASEDOW ou un goître nodulaire toxique classique.

Les signes peuvent être sévères ou modestes, un ou plusieurs symptômes être absents.

Cependant, le tableau semble d'autant plus grave que l'hypersécrétion en T3 est plus importante.

On peut aussi bien trouver des hyperthyroïdies à T3 avec une ophtalmopathie sévère (sur 26 cas colligés par STERLING (197), il y a 7 maladies de BASEDOW, dont 2 avec ophtalmopathie et 5 avec une réaction palpébrale sans infiltration oculaire). Il a pu paraître à certains auteurs que la fréquence des ophtalmopathies étaient d'autant plus élevée que le taux de T3 était important (123-85).

De même, on peut retrouver des myxœdèmes pré-tibiaux, c'est le cas d'un patient de HOLLANDER sur 29 maladies de BASEDOW à T3.

ÉTIOLOGIE

Maladies de BASEDOW, adénomes toxiques goîtres multinodulaires toxiques, hyperthyroïdies récidivantes se partagent les hyperthyroïdies à T3 (96).

- STERLING, 1970, (197), sur 26 cas, trouve :
 - 2 récidives d'hyperthyroïdies traitées par chirurgie
 - 4 " " " " I 131
 - 12 goîtres nodulaires toxiques
 - 7 maladies de BASEDOW
 - 1 cause inconnue.
- HOLLANDER, (96), sur 40 sujets retrouve :
 - 29 maladies de BASEDOW
 - 8 adénomes toxiques
 - 3 goîtres multinodulaires toxiques.
- Nous-mêmes, avons observé :
 - 7 maladies de BASEDOW
 - 10 adénomes toxiques
 - 9 récidives après traitement.

Cependant, SUNG rapporte une autre étiologie avec un cas de thyrotoxicose à T3 dû à une hypersécrétion par un cancer folliculaire de la thyroïde métastasé. (205).

- Rapport avec le L. A. T. S.

HOLLANDER pense trouver une corrélation entre l'accroissement du taux de T3 et la présence de L. A. T. S.. Cependant, à ce jour, aucune confirmation n'est venue étayer cette conception (56).

LES SIGNES CLINIQUES

Il n'y a pas de différence clinique entre les thyrotoxicoses classiques et celles à T3. Elles associent, à des degrés variables, les manifestations bien connues que nous ne développerons pas ici. :

- Amaigrissement
- Tremblements
- Troubles cardiovasculaires et nerveux
- Thermophobie.

Les modifications du corps thyroïde dépendent de l'étiologie, WAHNER (224) trouve constamment une glande thyroïde anormale en dimension et en consistance.

Les manifestations oculaires peuvent être présentes dans les maladies de BASEDOW.

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

L'augmentation du métabolisme basal est considérée par de nombreux auteurs, WAHNER (224), IVY (100), comme un bon reflet de l'hypermétabolisme très fréquemment supérieur de + 20 %. Bien entendu, le taux de cholestérol peut être abaissé. Le réflexogramme a un temps d'apparition de demi-relaxation diminué.

La courbe de fixation peut être élevée avec un angle de fuite. La scintigraphie montrera les signes propres à chaque étiologie.

La T4 sérique totale et libre est dosée à un taux normal et au plus à la limite supérieure de la normale, de même PBI et BEI sont aussi retrouvés à des chiffres normaux. En présence d'une augmentation notable de T3, STERLING (187), HOLLANDER (96), il est indispensable de s'assurer, en outre, de l'absence de toute anomalie concernant la protéine vectrice TBG : l'effet métabolique étant dû uniquement à la T3 libre.

WAHNER a décrit un tableau clinique de goître nodulaire toxique simulant une T3 thyrotoxicose par abaissement de la TBG (225), les examens de laboratoires réunissaient tous les critères habituels pour une thyrotoxicose à T3, à l'exception d'un taux abaissé de TBG, ceci n'a pas une importance immédiate pour le traitement mais la connaissance de cette notion est utile pour la surveillance et de maintien en euthyroïdie après traitement. Le rapport T3/T4 ne restant pas constant quand on passe de l'état de T3 toxique à une situation euthyroïdienne.

Cette variation du rapport T3/T4 se trouve corroborée par les observations de HOLLANDER (95) : augmentation des taux de T3 précédant parfois de plusieurs mois une hyperthyroïdie typique, ainsi le rapport T3/T4 peut être l'objet de changement même au cours de l'hyperthyroïdie non traitée.

La mise en évidence de la perte du retrocontrôle permet d'établir la réalité de l'hyperthyroïdie de T3. L'autonomie de la glande sera démontrée par la persistance de la fixation après la prise de Cynomel : 125 μ g de T3 pendant 6 jours.

L'absence d'élévation de TSH après injection de TRF donnerait le même renseignement

Enfin et par définition, le taux de T3 doit être supérieur au chiffre considéré comme normal par le laboratoire. En général, les valeurs retrouvées oscillent entre 2 à 5 fois la valeur normale.

Si l'on se réfère aux critères de définition de HOLLANDER :

- Signes cliniques d'hypermétabolisme
- Thyroxine normale
- Protéines vectrices normales.
- Perte de rétrocontrôle
- T3 augmentée.

on constate que les rapports T3/T4 ou T3/T7 de nos observations sont pour les T3 toxiques supérieures à la moyenne des rapports T3/T4 ou T3/T7 de la plupart des hyperthyroïdies classiques. Cependant, l'augmentation de sécrétion de T3 supérieure à celle de T4 peut dans quelques cas d'hyperthyroïdies classiques entraîner un rapport T3/T4 ou T3/T7 supérieur à celui des T3 toxiques. Nous rejoignons en cela les constatations de BURKES et EASTMAN (27), qui trouvent sur 6 cas de T3 thyrotoxicoses une variation du taux de T3 de 193 à 860 η g/100 ml,

alors que dans 53 cas d'hyperthyroïdies conventionnelles des chiffres de T3 varient de 190 à 2.600 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$ (valeurs normales de T3 pour ces auteurs : 95 à 160 $\eta\text{g}/100\text{ ml}$), et en moyenne, le rapport T3/T4 est de $37 \cdot 10^{-3}$ pour les T3 toxiques et de $25 \cdot 10^{-3}$ pour les hyperthyroïdies classiques - résultats très proches de notre série.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

En présence d'une augmentation de T3 il faut distinguer :

I — Si elle s'accompagne d'un accroissement de T4 traduisant :

- Une maladie de GRAVES-BASEDOW
- Un goître multinodulaire toxique classique
- Un adénome toxique typique
- Une hyperthyroïdie factice (traitement par extraits thyroïdiens).

II — Si le taux de T4 est normal ou bas, on peut être en face :

- D'un hyperthyroïdisme avec déficit en TBG
- D'une toxicose iatrogène par ingestion de T3
- D'une hyperthyroïdie classique en phase prémonitoire.

III — Chez l'enfant nouveau-né

- L'augmentation physiologique du rapport T4/T3 dans les premiers jours.

NOSOLOGIE

Dans toute hyperthyroïdie, existe une augmentation du taux sérique de T3 qui, bien souvent, est plus importante que celle de T4.

Pourquoi, dans certaines thyrotoxicoses, la modification porte-t-elle exclusivement sur T3 ?

Bien qu'il soit encore trop tôt pour fournir une réponse, SAN MARCO et SIMONIN (174) s'appuyant sur des constatations cliniques et des données physiopathologiques tentent de fournir une explication.

1 — Constatations cliniques

- Les T3 thyrotoxicoses sont parfois des formes de début, précédant de quelques mois ou quelques semaines des hyperthyroïdies à T3 + T4. (95).

La T3 plus sensible aux stimulations, réagirait la première.

— Les toxicoses à T3 sont plus fréquentes dans les régions de carence iodée (87), la thyroïde sécrétant l'hormone la plus économique.

— La survenue de thyrotoxicose à T3 après traitement (chirurgie ou irothérapie) (96 - 197), de même qu'une sécrétion proportionnellement accrue de T3 par rapport à T4 chez des sujets traités redevenus euthyroïdiens, semble être la conséquence de la réduction du parenchyme fonctionnel qui aboutit à une accélération du taux de renouvellement.

2 — Données physiopathologiques

— Différence de la réponse thyroïdienne à une stimulation.

Nous avons vu, que T3 est sécrétée rapidement et abondamment après stimulation par TSH, alors que T4 est libérée plus lentement, tout ceci se passant comme s'il existait un compartiment rapide fabriquant essentiellement T3 et répondant immédiatement à la TSH et un compartiment lent fabriquant T4 et moins sensible à la TSH.

3 — Les hyperthyroïdies à T3 semblent dues à divers facteurs, les travaux les plus récents font intervenir essentiellement une augmentation de sécrétion de T3, plutôt qu'une accélération de la conversion périphérique de T4 en T3 (159), cette hypersécrétion pouvant être due à une déplétion intrathyroïdienne en iode (27). Cependant, d'autres facteurs doivent être recherchés. En effet, des observations de thyrotoxicose à T3 consécutive à l'ingestion d'iode (5) ne semblent pas devoir répondre à cette origine.

C O N C L U S I O N S

Ce travail nous a permis de colliger les caractéristiques cinétiques de la 3,5,3' L triiodothyronine :

- Volume de distribution : $38,4 \pm 0,8$ l
- Période : $1,1 \pm 0,3$ j
- Cléarence métabolique : $26,1 \pm 1,5$ l/24 h
- Taux de production : $27,6 \pm 3,99$ μ g/24 h
- Affinité faible pour la TBG :
- Conversion périphérique en T4 en T3.

Ces résultats permettent de conclure que la moitié des effets biologiques des hormones thyroïdiennes est due à la triiodothyronine.

Nous avons étudié 26 patients présentant une hyperthyroïdie sans excès de thyroxine, selon les critères de HOLLANDER des T3 toxiques :

- Signes cliniques d'hyperthyroïdie
- Taux sérique de thyroxine normal
- Absence d'anomalie de la protéine vectrice
- Disparition du rétro-contrôle
- Taux élevé de triiodothyronine.

Nous avons ainsi retenu 26 patients sur un chiffre total de 139 hyperthyroïdiens, ce qui correspond aux résultats moyens énoncés dans la littérature par STERLING, IVY, HOLLANDER, BELLABARBA et WAHNER.

L'existence d'hyperthyroïdie sans augmentation de thyroxine mais avec augmentation de la triiodothyronine ouvre un nouvel horizon dans le domaine de la physiopathologie thyroïdienne. L'intérêt au plan clinique et thérapeutique ne peut encore être pleinement apprécié.

Le 6 mai 1975,
Le Doyen,

G. MEYNIEL.

Le 5 mai 1975,
Le Président de Thèse,

G. MEYNIEL.

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 62/75

Le 12 Juin 1975

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

- 1 – ABRAMS G. M., LARSEN P. R.
Triiodothyronine and thyroxine in the serum and thyroid glands of iodine deficient rats.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2522.
- 2 – ABVUID J., KLEIN A. H., FOLEY T. P. Jr, LARSEN P. R.
Total and free triiodothyronine in early infancy.
J. Clin. Endocr. Metab., 1974, 39 - 263.
- 3 – ABVUID J., LARSEN P. R.
Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism : comparison of acute changes during therapy with antithyroid agents.
J. Clin. Invert. 1974, 54, 201.
- 4 – ADAMS D. D., PURVES H. D.
Abnormal response in the assay of thyrotropin.
Proc. Univ. Otago Med. School, 1956, 34, 1112.
- 5 – AHMED M., DOE R. P., NUTALL F.Q.
Triiodothyronine thyrotoxicosis following iodide injection : a case report.
J. Clin. Endocr. Metab. 1974, 38 - 574.
- 6 – ALEXANDER N. H.
The mecanism of iodination reactions in thyroid glands.
Endocrinology, 1961, 68, 671.
- 7 – ARO A.
 T_3 hyperthyreosis.
Duodecim. 1973, 89, 1406.
- 8 – AROSENIUS K. E.
The iodo amino-acids in the thyroid gland in thyrotoxicosis.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1964, 16, 440.
- 9 – BALSAM A.
Augmentation of the peripheral metabolism of L triiodothyronine and L thyroxine after acclimatation to cold : multifocal stimulation of the binding of the iodothyronine by tissues.
J. Clin. Invest. 1974, 53, 980.

- 10 – BEAULIEU E., BRICAIRE H., LEPRAT J.
Glandes endocrines IN Pathologie médicale 10.
Flammarion Ed. Paris 1972.
- 11 – BELLABARBA D., SEGUIN P., TREMBLAY R.
L'importance de la détermination de la triiodothyronine (T3) sérique dans la
pathologie thyroïdienne.
Union Med. Canada, 1972, 101, 1172.
- 12 – BELLABARBA D.
Further observations on T3 thyrotoxicosis.
Clin. Res. 1972, 20, 421.
- 13 – BELLABARBA D.
Congenital goiter with T3 as the main circulating hormone.
Horm. Metab. Res. 1972, 4, 488.
- 14 – BERTHEZENE F., MORNEX R., BIZOLLON Ch., PEYNAUD D.
La stimulation de la sécrétion de T. S. H. par le T. R. F. (thyrotropin releasing
factor) dans l'hyperthyroïdie.
Lyon Médical, 1973, 230 - 297.
- 15 – BOWERS C. V., SCHALLY A. V., REYNOLDS G.A., HAWLEY W. B.
Interaction of L thyroxine or L triiodothyronine and thyrotropin releasing
factor on the release and synthesis of thyrotropin from the anterior pituitary
gland of mice.
Endocrinology, 1967, 81, 741.
- 16 – BRAASCH J. W., ALBERT A., KEATING F. R., BLACK B. M.
A rate on the iodinated constituents of normal thyroids and or exophthalmic
goiters.
J. Clin. Endocr. Metab., 1955 - 15 - 732.
- 17 – BRAVERMAN L. E., INGBAR S. H., STERLING K.
Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human
subjects.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 855.
- 18 – BRAVERMAN L. E., INGBAR S. H.
Binging of 3, 5, 3' triiodothyronine in human serum during agar gel electro-
phoresis at pH 7,4.
Endocrinology, 1965, 76, 547.

- 19 – BRAVERMAN L. E. , VAGENAKIS A., DOWNS J.
Effects of replacement doses of sodium L thyroxine on the peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in man.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 1010.
- 20 – BROWN J., CHOPRA J. I., CORNELL J. S., HERSHMAN J. M.
Thyroid physiology in health and disease.
Br. Med. J. 1974, 81, 68.
- 21 – BROWN-GRANT K., TATA J. R.
The distribution and metabolism of thyroxine and 3, 5, 3' triiodothyronine in the rabbit.
J. physiol. 1961 - 157, 157.
- 22 – BROWN B. C., EKINS R. P., ELLIS S. M., REITH W. S.
Specific antibodies to triiodothyronine hormone.
Nature, 1970, 226 - 359.
- 23 – BRUNELLE P. H., BOHUON C.
Baisse de la triiodothyronine sérique.
Clin. Chim. Acta 1972, 44, 201.
- 24 – BURGER A.
Klinische und pathophysiologische aspekts des trijodothyronins.
Revue Thérapeut. Suisse 1973, 30, 698.
- 25 – BURGER A.
Thyroxine et triiodothyronine sérique. Nouvelles méthodes de dosage et résultats cliniques.
Schweitz med. Wschr. 1972, 102, 1280.
- 26 – BURKE C. W., FRASER T. R., GRAVES L., SHAKESPEARE R. A.
The urinary excretion of triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) in man.
J. Physiol. 1973, 231 - 62.
- 27 – BURKE C. W., EASTEMAN C. J.
Thyroid hormones.
Br. Med. Bull. 1974, 30, 93.
- 28 – CAMERAN N.
Triiodothyronine : the 3'iodine is proximal to the x ring in crystal structure conformation.
Science 1972, 4023, 764.

- 29 – CAVALIERI R. R., SUNG L. C.
Effects of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves disease.
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 37, 308.
- 30 – CAVALIERI R. R., STEINBERG M., SEARLE G. L.
Metabolic clearance rate of L-triiodothyronine in man : a comparison of results by single injection and constant infusion methods.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 624.
- 31 – CAVALIERI R. R., STEINBERG M., SEARLE G. L.
The distribution kinetics of triiodothyronine studies of euthyroid subjects with decreased plasma thyroxine-binding-globulin and patients with Graves' diseases.
J. Clin. Invest. 1970, 49, 1041.
- 32 – CAVALIERI R. R., SUNG L. C. , BERKER C. E.
Effect of phenobarbital on thyroxine and triiodothyronine kinetics in Graves' disease.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 37, 308.
- 33 – CHAN V., BESSER G. M., LONDON J., ESKINS R. P.
Urinary triiodothyronine excretion as index of thyroid function.
Lancet 1972, 7771, 253.
- 34 – CHOPRA I. J., DUSSAULT J. H., FISHER D. A.
The sources of circulating triiodothyronine (T3) in man (abstract).
Clin. Res. 1971, 19, 560.
- 35 – CHOPRA I. J., FISHER D. A. , SOLOMON D. H., BEALL G. N.
Thyroxine and triiodothyronine in the human serum.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 311.
- 36 – CHOPRA I. J., SOLOMON D. H., CHUA TECO G. N.
Thyroxine : just a prohormone or a hormone too.
J. Clin. Endocr. Metab., 1973, 36, 1050.
- 37 – CHOPRA I. J., SOLOMON D. H., BEALL G. N.
Radioimmunoassay for triiodothyronine (T3). I. Affinity and specificity of the antibody for T3.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 33, 509.
- 38 – CHOPRA I. J.
Radio-immunoassay for measurement of 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T3)
J. Clin. Invest. 1974, 5, 583.

- 39 – CHOPRA J. I. , HO R. S., LAM R.
On improved radioimmunoassay of T3 in serum : its application to clinical and physiological studies.
J. Lab. Clin. Med., 1972, 8015-729.
- 40 – CHOPRA I. J.
La triiodothyronine dans la circulation sanguine : son importance dans la santé et la maladie.
Vie Med. Canada Fr. 1974, 3, 615.
- 41 – CHOPRA I. J., SOLOMON D. H., BEALL G. N.
Radioimmunoassay for measurement of triiodothyronine in human serum.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 2033.
- 42 – CHOPRA I. J., BEALL G. N.
Triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) ratios in thyroid gland in health and disease.
Clin. Res. 1971, 19, 181.
- 43 – CHOPRA I. J., NELSON J. C. , SOLOMON D. H., BEALL G. N.
Production of antibodies specifically binding triiodothyronine and thyroxine.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 32, 299.
- 44 – CODY V., DUAX W. L.
Distal conformation of the thyroid hormone 3,5,3' triiodothyronine.
Sciences 1973, 181, 757.
- 45 – CONNON Mc
Simultaneous comparative studies of thyroxine and triiodothyronine distribution and disposal rates.
J. Endocrinol. 1971, 51, 17.
- 46 – CZERNIAK P., CHAITCHIK S.
Hypertriiodothyronism.
Harefuah 1964, 66, 218.
- 47 – DAVIES A. G.
Thyroid physiology.
Br. Med. J. 1972, 2, 206.
- 48 – DAVIS P. J., HENDWERBER B.S., GREGERMAN R. I.
Thyroid hormone binding by human serum prealbumine. Electrophoretic studies of triiodothyronine TBPA interaction.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 515.

49 – DINGLELINE W. S.

Nature and transport of the iodinated substances of the blood of normal subjects and of patients with thyroid disease.

J. Clin. Endocr. Metab. 1955, 15, 724.

50 – DUSSAULT J. H., LAM R., FISHER D. A.

The measurement of serum triiodothyronine by double column chromatography

J. Lab. Clin. Med., 1971, 77, 1039.

51 – DUSSAULT J. H.

The effect of alteration of thyroxine binding capacity on the dialysable and absolute fractions of T3 in circulation.

Acta Endocrinol. 1973, 72, 265.

52 – EMRICH

Positive correlation of long acting thyroid stimulator (LATS) with the percentage of endogenously labelled I 131 triiodothyronine in the plasma of hyper thyroid patients.

Acta Endocrinol. 1971, 68, 445.

53 – ESCOBAR DEL REY, GARCIA M. D., BERNAL J., MORREALE DE ESCOBAR.

Concomitant decrease of the effects of thyroxin on TRH. Induced TSH release and of the pituitary content of triiodothyronine in animals on propylthiouracil.

Endocrinology, 1974, 95, 916.

54 – FAIRCLOUGH P. D., BESSER G. M.

Apathetic T3 toxicosis.

Br. Med. J. 1974, 1, 364.

55 – FANG V.S., REFETTOFF S.

Radioimmunoassay for serum triiodothyronine evaluation of simple technique to control interference from binding proteins.

Clinical Chemistry, 1974, 20, 1150.

56 – FISHER D. A., DUSSAULT J. H.

Contribution of methodological artifacts to the measurement of T3 concentration in serum.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971, 32, 675.

57 – FLEISHER N., BURGUS R., VALE W., DUNN T., GUILLEMIN R.

Preliminary observations on the effects of synthetic TRF on plasma TSH in man.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969, 31, 109.

- 58 – GEMILL C. L.
Comparison of activity of thyroxine and triiodothyronine.
Am. J. Physiol. 1953, 172 - 286.
- 59 – GENUTH S., FROHMAN L. A., LEBOWITZ H. E.
An immunochemical assay method for insulin using I_{125} and gel filtration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965, 25, 1043.
- 60 – GHARIB H.
Triiodothyronine. Physiological and clinical significance.
Jama, 1974, 227, 302.
- 61 – GHARIB H., MAYBERRY W. E., RYAN R. J.
Radioimmunoassay for triiodothyronine : a preliminary report.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1970, 31, 709.
- 62 – GHARIB H., RYAN R. J., MAYBERRY W. E., HOCKERT T.
Radioimmunoassay for triiodothyronine (T3) : I. Affinity and specificity for the antibody for T3.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971, 33, 509.
- 63 – GHARIB H.
T3 thyrotoxicosis.
Am. Fam. Physician, 1973, 8, 144.
- 64 – GHARIB H.
Triiodothyronine hyperthyroidism.
Post Grad Med. 1973, 54, 77.
- 65 – GHARIB H., RYAN R. J., MAYBERRY W. E.
Triiodothyronine (T3) radioimmunoassay. A critical evaluation.
Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 934.
- 66 – GOEBEL R.
Blood triiodothyronine level in iodavide thyroid gland.
Wien. Zinn. Med., 1973, 54, 131.
- 67 – GOEBEL R.
Comparison between T3 levels in compensative hyperplasia of the thyroid gland and in euthyroids without iodine deficiency.
Acta Endocrinol. 1973, 57, 8.
- 68 – GORMAN C. A.
Some problems in thyroid diagnosis.
Med. Clin. N. Amer. 1972, 56, 841.

- 69 – GREER M. A.
Factors regulating triiodothyronine T3 and thyroxine (T4) in blood.
Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 944.
- 70 – GREER M. A., ROCKIE C.
Effect of thyrotropin and the iodine content of the thyroid on the triiodothyronine : thyroxine ratio of newly synthesized iodothyronines.
Endocrinology 1969, 85, 244.
- 71 – GREENWOOD F. C., HUNTER W. H.
The preparation of ¹³¹I - labelled human growth hormone of high specific radioactivity.
Biochemical Journal 1963, 89, 114.
- 72 – GRODSKY G. H., FORSHAM P. H.
An immunochemical assay of total extractible insulin in man.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1070.
- 73 – GROSS J., PITT RIVERS R.
Physiological activity of 3, 5, 5', L triiodothyronine.
Lancet 1952, 1, 593.
- 74 – GROSS J., PITT RIVERS R.
3, 5, 3', L Triiodothyronine. I. Isolation from thyroid gland and synthesis.
Biochem. J. 1953 - 53 - 645.
- 75 – GROSS J., PITT RIVERS R.
The identification of 3' 5' 3' L triiodothyronine in human plasma.
Lancet, 1952, 1, 439.
- 76 – GROSS J., PITT RIVERS R., TROTTER W. R.
Effect of 3, 5, 3', L triiodothyronine in myxoedema.
Lancet 1952, 1, 1045.
- 77 – GROSS J., PITT RIVERS R.
Recent knowledge of the biochemistry of the thyroid gland.
Vitamins and Hormones. 1953 - 11, 159.
- 78 – GUINET P.
Les problèmes actuels d'investigation biologique en pathologie thyroïdienne
Rev. Fr. Endocr. Metab. 1972, 13, 265.
- 79 – HAGEN G. A., ELLIOTT W. J.,
Transport of thyroid hormones in serum and cerebrospinal fluid.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973, 37, 415.

- 80 – HAENE (D'), E. S. M., CROMBAG F. J. L., FERTOOLEN J. F. W.
Comparison between determination of free thyroxine ratio in human serum.
Br. Med. J. 1974, 3, 708.
- 81 – HAIBACH H.
Fate of perfused iodothyronines in rat thyroid.
Metabolism, 1971, 20, 819.
- 82 – HALES C. N., RANDLE P.J.
Immuno-assay of insulin with antibody precipitate.
Biochem. J. 1963, 88, 137.
- 83 – HAMBURGER J. I.
T3 in diagnosis.
Ann. Intern. Med. 1973, 78, 156.
- 84 – HEMMING A. E., HOLTKAMP D.E.
Calorigenic and antigoitrogenic actions of L triiodothyronine and L thyroxine
in thyroidectomised and intact rats.
Prac. Soc. Exp. Biol. Med. 1953, 83, 873.
- 85 – HESCH R. B.
Triiodothyronine hyperthyroidism in endocrine opthalmopathy.
Dtsch Med. Wochenschr. 1972, 97, 1837.
- 86 – HESCH R. B.
Hypertriiodothyroninemia.
Acta endocrinol. (KBH) 1973, 173, 17.
- 87 – HOTELLING D. R., SHERWOOD L. M.
The effects of pregnancy on circulating triiodothyronin.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 783.
- 88 – HOLLANDER C.S.
T3 toxicosis in man iodine deficient area.
Lancet 1972, 7790 - 1276.
- 89 – HOLLANDER C. S., SHENKMAN L.
The physiological role of T3.
Amer J. Med Sci 1972, 264, 4.
- 90 – HOLLANDER C. S.
Gas chromatographic studies of the circulating thyroid hormones. Abstracts fo
the American Thyroid Association, inc, 1968.

91 – HOLLANDER C. S.

On the nature of the circulating thyroid hormone : clinical studies of triiodo-thyronine and thyroxine in serum using gas chromatographic methods.

Trans. Assoc. Amer. Physicians. 1968, 81, 76.

92 – HOLLANDER C. S.

T3 toxicosis developing during antithyroid drug therapy for hyperthyroidism.

Johns Hopkins Med. J., 1972, 131 - 184.

93 – HOLLANDER C. S.

Newer aspects of hyperthyroidism.

Hosp. Pract. 1972, 7, 87.

94 – HOLLANDER C.S.; MITSUMA T., SHENKAMN L., WOLF P.,
GERSHENGORN M. C.

Thyrotropin releasing hormone : evidence for thyroid response to intravenous injection in man.

Science 1972, 175, 209.

95 – HOLLANDER C. S., SHENKMAN L., MITSUMA T., BLUM M., KASTIN A.J.,
ANDERSON D. G.

Hypertriiodothyroninoemia as a premonitory manifestation of thyrotoxicosis.

Lancet 1971, 2, 731.

96 – HOLLANDER C. S., MITSUMA T., NIHEL N., SHENKMAN L., BURDAY
S. Z., BLUM M.

Clinical and laboratory observations in cases of triiodothyronine toxicosis confirmed by radioimmunoassay.

Lancet, 1972, 1, 609.

97 – HOLLANDER C. S., NIHEI N., MITSUMA T., SCOVILL C., GERSHEN-
GORN M. C.

Elevated serum triiodothyronine in association with altered available iodide in normal and hyperthyroid subjects.

Clin. Res. 1971, 19, 560.

98 – HUFNER M.

T3 determination in urine.

Lancet 1973 - 1 - 101.

99 – INGBAR S. H.

Observations concerning the binding of thyroid hormones by human serum prealbumin.

J. Clin. Invest. 1963, 42, 143.

100 – IVY

« Triiodothyronine toxicosis » its role in Graves' disease.

Arch. Intern. Med., 1971, 128, 529.

101 – JACOBS H. S., MACKIE D. B., EASTMAN C. J., ELLIS S. M., EKINS R. P., MICHARDY-YOUNG S.

Total and free triiodothyronine and thyroxine levels in thyroid storm and recurrent hyperthyroidism.

Lancet, 1973, 7823, 236.

102 – JAFFIOL C., DAUTRY J. Cl., BALDET L., ROBIN M.

Le nodule chaud thyroïdien. Problèmes diagnostics, physiopathologiques et thérapeutiques.

Rev. Fr. Endocrinol. Clin. 1972, 13, 295.

103 – JOB J. C., MILHAUD G., BINET E., RIVAILLE P., MOUKHTAR M. S.

Effet de l'hormone de libération de la thyreostimuline (TRH) sur le taux sanguin de la TSH chez l'enfant : enfants normaux, enfants atteints d'hypothyroïdie, d'hypopituitarisme, de goître.

Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol., 1971, 16, 537.

104 – JOBIN M., DULAC S., FORTIER C.

Effect of cold exposure on thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) secretion in the rat.

Fed. Proc., 1973, 32, 110.

105 – Mc KENZIE J. M.

The long acting thyroid stimulator its role in Graves' disease.

Rec. Progress. Horm. Research., 1967, 23, 1.

106 – Mc LAGAN N. F., BOWDEN C. H., WILKINSON J. A.

The metabolism of thyroid hormones. II Detection of thyroxine and triiodothyroine in human plasma.

Biochem. J. 1957, 65, 5.

107 – LANDE G.

Trijodthyronin thyreotoksikose.

T. Norske Laegeforen 1972, 92, 2424.

108 – LARSEN P. R.

Technical aspects of the estimation of triiodothyronine in human serum : evidence of conversion of thyroxine to triiodothyronine during assay.

Metabolism 1971, 20, 609.

109 – LARSEN P. R.

Salicylate induced increase in free triiodothyronine (FT3) in human serum : evidence for binding of T3 to thyroxine binding prealbumin (TBPA).

The Endocrine Society, fifty-third meeting. Abstract 131, June 1971.

110 – LARSEN P. R.

Salicylate-induced increases in free triiodothyronine (T3) in human serum : evidence of inhibition of T3 binding to thyroxine-binding globulin and thyroxine-binding prealbumin.

J. Clin. Invest. 1972, 51, 1125.

111 – LARSEN P. R.

Inhibition of triiodothyronine (T3) to thyroxine binding globulin by sodium salicylate and its application to immunoassay of T3 in human serum.

Metabolism, 1971, 20, 976.

112 – LARSEN P. R.

T3 Review of recent studies of its physiology and pathophysiology in man.

Metabolism 1972, 21, 1073.

113 – LARSEN P. R.

Direct immunoassay of triiodothyronine in human serum.

J. Clin. Invest., 1972, 51, 1939.

114 – LARSEN P. R.

Acute changes in triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroid patients treated with antithyroid drugs.

Clin. Res. 1972, 20, 43.

115 – LASSITER W. E., STAMBURY J. B.

The in vivo conversion of thyroxine to 3, 5, 3', triiodothyronine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1958, 18, 903.

116 – LEPPÄLUOTO J., MÄNNISTÖ P., VIRKKUNEN P.

On the mechanism of goitre formation during lithium treatment on the rat.

Acta endocrinol. 1973, 74, 296.

117 – L'HERMITE M.

Prolactin release after injection of TSH in man.

Lancet 1972, 2, 763.

118 – LERMAN J.

The physiological activity of L-triiodothyronine.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 1953, 13, 1341.

- 119 – LIEBLICH J., UTIGER R. D.
Triiodothyronine radioimmunoassay.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 157.
- 120 – LINQUETTE M.
Données récentes sur les hyperthyroïdies.
Lille Med. 1972, 17, 1553.
- 121 – LOUVET J. P., BAYARD F., BENNET P., BOULARD Cl.
La triiodothyronine. Son rôle physiologique et pathologique thyroïdienne.
Rev. Med. Toulouse, 1973, 9, 877.
- 122 – MACK R. E., HART K. T., DRUET D., BAUER M. A.
An abnormality of thyroid hormone secretion.
Amer. J. Med. 1961, 30, 323.
- 123 – MAHAUX J., NAGEL M.
Les ophtalmopathies basdowiennes.
Bruxelles Med., 1967, 47, 977.
- 124 – MAYBERRY W. E., GHARIB H., BILSTAD J. M., SIREMORE G. W.
Radioimmunoassay for human thyrotropin.
Ann. Intern. Med. 1971, 74, 471.
- 125 – MIROUZE J., LAFFIOL R.
Nouvelle technique d'étude du métabolisme des hormones thyroïdiennes T₄₁₂₅
T₃ ₁₃₁
Données expérimentales et cliniques. Ann. Endocrinol. 1967, 28, 445.
- 126 – MITSUMA T.
T₃ Toxicosis in childhood : hyperthyroidism due to isolated hypersecretion of
T₃.
J. Pediat. 1972, 81, 982.
- 127 – MITSUMA T., NEHEI N., GERSHENGORN M. C., HOLLANDER C.S.
Serum triiodothyronine measurements in human serum by radioimmunoassay with
corroboration by gas-liquid chromatography.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 2679.
- 128 – MITSUMA T., GERSHENGORN M.C., HOLLANDER C. S.
Radioimmunoassay of triiodothyronine in unextracted human serum.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 364.
- 129 – MONTALVO J. M., WAHNER H. W., MAYBERRY W. E., LUM R. K.
Serum triiodothyronine, total thyroxine and thyroxine to triiodothyronine
ratios in pained, maternal-cord sera and at one week and one month of age.
Pediat. Res. 1973, 7, 706.

- 130 – MONTALVO J. M., WAHNER H. W., MAYBERRY W. E., LUN R. K.
Thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) ratios in paired maternal cord sera.
Clin. Res., 1972, 20, 95.
- 131 – MORNEX R., ROUSSET B., ORGIAZZI J., DUCROT A.
L. A. T. S. 1956 - 1973, Lyon médical 1973, 230 - 271.
- 132 – MOWERY M. B., LINDSAY H. A.
Effect of exogenous triiodothyronine on weight and composition of the heart
in rats.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1973, 143, 138.
- 133 – MURPHY B. E. P., PATTEE C.J.
Determination of thyroxine utilizing the property of protein binding.
J. Clin. Endocr. Metab., 1964, 24, 187.
- 134 – NATHANIELSZ P. W., SILVER M., COMLINE R.S.
Plasma triiodothyronine concentration in the foetal and newborn lambs.
J. Endocrinol., 1973, 58, 683.
- 135 – NAUMAN J. A., NAUMAN A., WERNER S. C.
Total and free triiodothyronine in human serum.
J. Clin. Invest., 1967, 46, 1346.
- 136 – NICOLOFF J. T., LOW J. C., DUSSAULT J. H., FISHER D.A.
Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 474.
- 137 – NICOLOFF J. F., DOWLING J. T.
Studies of peripheral thyroxine distribution in thyrotoxicosis and hypothyroidism.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 2000.
- 138 – NOUEL J. P., BRUNNELLE P., SEGOND G.
Le dosage de la triiodothyronine sérique dans les nodules autonomes hyperfixants thyroïdiens.
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 1912.
- 139 – NOUEL J. P., BRUNNELLE P., CHOMAN T.J., SEGOND G., BOHVON C. -
La triiodothyronine sérique en pathologie thyroïdienne.
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 219.

- 140 — NOUEL J. P., BRUNELLE P., SEGOND G., SCHRUB J. C., WOLF L.M.
Le dosage de la triiodothyronine sérique en pathologie thyroïdienne. Bilan de deux années d'expérience.
Ann. Endocr. 1974, 35, 269.
- 141 — ODDIE Th., FISHER D. A. DUSSAULT J. H., THOMPSON C. S.
Triiodothyronine turnover in euthyroid subjects.
J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 653.
- 142 — OLIVIER C., TAUROG A., PORTER J. C.
Physiologie de la sécrétion de T. R. H.. Données récentes.
Nouv. Presse Med. 1974, 3, 1941.
- 143 — OPPENHEIMER J. H., SWARTZ H. L., SURKS M. I.
Tissue differences in the concentration of triiodothyronine nuclear binding sites in the rat.liver, kindey, heart, brain, spleen, and testis.
Endocrinology, 1974, 95, 897.
- 144 — OPPENHEIMER J. H., SWARTZ H. L., SURKS M. I.
Propylthiouracil inhibits the conversion of L thyroxine to L triiodothyronine : an explanation of the antithyroxine effect of propylthiouracil and evidence supporting the concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone.
J. Clin. Invest. 1972, 51, 2493.
- 145 — PATEL Y. C., BURGER H. G.
Serum triiodothyronine in health and disease.
Clin. Endocrinol. 1973, 2, 339.
- 146 — PATEL Y. C., PHARAOH P. O. D., HORNABROOK R. W., HETZEL S. B.
Serum triiodothyronine, thyroxine and thyroid stimulating hormone in endemic goiter. A comparison of goitrous and non goitrous subjects in new guinea.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 37, 783.
- 147 — PERICOLI F.
Quadri atipici nell ipertiroidismo.
Policlinico Sez. Prat. 1972, 79, 803.
- 148 — PEYRIN J.O., BORNET H., ROUX D. -
Premiers résultats comparés aux autres paramètres sériques du dosage radioimmunologique de T3 en pathologie thyroïdienne.
Ann. Endocr. 1974, 35, 271.

- 149 – PHARAOH P. O. D., LAWTON N. F.
The role of triiodothyronine (T3) in the maintenance of euthyroidism in endemic goiter.
Clin. Endocrinol. 1973, 2, 193.
- 150 – PINEDA G.
Hyperthyroidism caused by triiodothyronine.
Rev. Med. Chil. 1973, 693, 6.
- 151 – PITTMAN C. S., CHAMBERS J. B., READ V. H.
The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 1187.
- 152 – PITT-RIVERS R., HUBLE H.
A chromatographic study of thyroidal iodine metabolism in non toxic nodular goiter.
J. Clin. Endocr. Metab. 1957, 17, 1313.
- 153 – PITT-RIVERS R., STANBURY J. B., RAPP B.
Conversion of thyroxine to 3, 5, 3' triiodothyronine in vivo.
J. Clin. Endocr. Metab. 1955, 15, 616.
- 154 – POPMA B. H., CLOUTIER D. D., HAYLES A. B.
Thyroid nodule producing T3 toxicosis in a child.
Mayo Clin. Proc. 1973, 48, 273.
- 155 – RADICHEVICH I., WERNER S. C.
Increased serum concentration of triiodothyronine in euthyroid patients with « hot » thyroid nodules.
Prog. Annual Meeting of Amer.thyroid ass. (abstract) Washington 1968.
- 156 – RABINOWITZ H., HERCHER E. S.
Thyroxine : conversion to triiodothyronine isolated perfused rat heart.
Science 1971, 173, 1242.
- 157 – RALL J. E., ROBBINS J., LEWALLEN C. G.
The thyroid - in Pincus G. (eds) : the hormones.
New-York Academic 1964, p. 159.
- 158 – RAPOPORT B., DEGROOT L. J.
Current concepts of thyroid physiology.
Semin. Nucl. Med.1971, 1, 265.

- 159 – RAPOPORT B., INGBAR S. D.
Production of triiodothyronine in normal human subjects and in patients with hyperthyroidism - contribution of intrathyroid iodine analysis.
Am. J. Med. 1974, 56, 586.
- 160 – ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R.
Sur la présence de la triiodothyronine dans la thyroglobuline.
C. R. Acad. Sci. Paris 1952, 234 - 1228.
- 161 – ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R.
La triiodothyronine produit intermédiaire de la transformation de la diiodothyronine en thyroxine.
C. R. Acad. Sci. Paris 1952, 234, 997.
- 162 – ROCHE J., PAULOVIC M., MICHEL R.
Culture in vitro de la glande thyroïde de jeunes rats et biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
Biochem. Biophys. Acta, 1957, 24, 489.
- 163 – ROCHE J., LISSITZKY S., MICHEL R.
Sur la présence de la triiodothyronine dans la thyroglobuline et sa synthèse.
Biochim. Phys. Acta. 1953, 11, 220.
- 164 – ROCHE J., MICHEL R.
Hormones thyroïdiennes.
Exp. Ann. Bioch. Med., 1955, 17, 97.
- 165 – ROCHE J., MICHEL R., TATA J.
Présence dans le sang d'acide glucuronique conjugué avec la triiodothyronine, la thyroxine après ligature du canal cholédoque.
C.R., Soc. Biol. 1953, 147, 1574.
- 166 – ROW V. V., Mc CONNON J. K., VOLPE R.
Absence of triiodothyronine formation from thyroxine during the determination of the triiodothyronine concentration of human serum.
Clin. Chim. Acta 1971, 31, 476.
- 167 – RUBENSTEIN H. A., BULTER V. P., Jr WERNER S. C.
Progressive decrease in triiodothyronine concentration with human aging : radioimmuno assay following extraction of serum.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 37, 247.
- 168 – RUPP J. J., CHAVARRIA C., PASCHKIS K. F., CHULBLARIAN E.
The occurrence of triiodothyronine as the only circulating thyroid hormone.
Ann. Intern. Med. 1959, 51, 359.

- 169 – RUPP J. J., PASCHKIS K. E.
The changing pattern of circulating iodinated amino-acids in a case of thyrotoxicosis.
Amer. J. Med. 1961, 30, 472.
- 170 – RUSKIN (Av) T. W. , TANG S., SHENKMAN L., HOLLANDER C. S.
T3 toxicosis in adolescence presentation as recurrent hyperthyroidism.
Pediatric 1973, 52, 649.
- 171 – RUSKIN (Av) T. W., TANG S., SHENKMAN L., MITSUMA T., HOLLANDER C.S.
Serum triiodothyronine concentrations in infancy, childhood, adolescence and pediatric thyroid disorders.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 110, 225.
- 172 – SAKURADA T.
The in vitro deiodination of thyroxine and triiodothyronine (en Jap.).
Tohoku J. Exp. Med. 1973, 110, 225.
- 173 – SAKURADA T., YAMAMOTO M., YAMAGUCHI T.
Traitement avec l'iodure inorganique de la T3 thyreotoxique (en Jap.)
Folia endocrinol. Jap. 1973, 49, 876.
- 174 – SAN MARCO J. L., BENAMO S., PAULIN R., SIMONIN R.
Nodule toxique a triiodothyronine.
Marseille Med. 1973, 110, 899.
- 175 – SAN MARCO J. L., PAULIN R. , SIMONIN R.
Cinétique de la T3 et de la T4 chez le vieillard. Taux de production.
Ann. Endocrinol. 1974, 34, 391.
- 176 – SAVOIE J. C., BELLABARBA D., THOMOPOULOS P., MASSIN J. P., LEGER F.
Dosage radioimmunologique de la triiodothyronine sérique. Méthode et résultats.
Ann. Endocr. 1974, 35, 273.
- 177 – SCHADLOW A. R., SURKS M. I., SCHWARTZ H. L.
Specific triiodothyronine binding site in the anterior pituitary of the rat.
Science 1972, 176, 1252.
- 178 – SCHAISON G.
La triiodothyronine.
Nouv. Presse Med. 1972, 1, 2839.

- 179 – SCHALLY A. V., REDDING T. W., BOWERS C. V., BARRET J. F.
Isolation and properties of porcine thyrotropin releasing hormone.
J. Biol. Chem. 1969, 244, 4077.
- 180 – SCHWARTZ H. L., SURKS M. I., OPPENHEIMER J. H.
Quantitation of extrathyroidal conversion of L thyroxine to 3, 5, 3' triiodo-
thyronine in the rat.
J. Clin. Invest. 1971, 50, 1124.
- 181 – SCHREIBER B. E.
Klinische beurteilung einer neuen methode zur bestimmung des serum trijod-
thyronins.
Acta Endocr. 1972, 70, 252.
- 182 – SEGOND G.
Triiodothyronine, dosage radioimmunologique et pathologie thyroïdienne.
Thèse Med. Rouen 1972, (214 d.).
- 183 – SHAPIRO J. R., REBA R. C.
The clinical utility of in vitro tests of thyroid function.
Med. Ann. Distr. Columbia 1972, 41, 379.
- 184 – SHENKMAN L.
Recurrent hyperthyroidism presenting as triiodothyronine toxicosis.
Ann. Intern. Med. 1972, 77, 410.
- 185 – SHENKMAN L., MITSUMA T., DUPHAVAI A., HOLLANDER C. S.
Triiodothyronine and thyroid stimulating response to thyrotropin releasing
hormone. A new test of thyroidal and pituitary reserve.
Lancet 1972, 1, 7742.
- 186 – SHIMAOKA K., JASANI B. M.
The application of two dimensional paper chromatography and two level coun-
ting to the study of triiodothyronine in plasma.
J. Endocr. 1965, 32, 49.
- 187 – SHIMAOKA K.
Toxic adenoma of the thyroid with triiodothyronine as the principal circulating
thyroid hormone.
Acta Endocr. 1963, 43, 285.
- 188 – SHIMODA S., GREER M. A.
Stimulation of in vitro iodothyronine synthesis in thyroid lobes from rats given
a low iodine diet, propylthiouracil or T. S. H. in vivo.
Endocrinology 1966, 78, 715.

- 189 – SIMONIN R., ROUX M., SAN MARCO J. L.
Le diagnostic clinique des thyrotoxicoses.
Ouest Med. 1973, 26, 51.
- 190 – SINGER P. A.
Estimation of the T3 secretion rate in euthyroid man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972, 35 - 82.
- 191 – SNYDER P. J., JACOB L. S., UTIGER R. B., DAUSHADAY W. H.
Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin releasing hormone.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 2324.
- 192 – SNYDER J. P.
Response to thyrotropin releasing hormone (T. R. H.) in normal man.
J. Clin. Endocr. Metab. 1972 51, 380.
- 193 – SOUFIR J. C.
Biochimie thyroïdienne.
Cahiers intégrés de médecine 1971, 15, 14.
- 194 – STERLING K.
Free thyroxine and triiodothyronine.
Clin. Lab. Sci. 1971, 2, 223.
- 195 – STERLING K., BRENNER M. A., SALDANHA V. F.
Conversion of thyroxine to T3 by cultured human cells.
Science 1973, 179, 1000.
- 196 – STERLING K., BELLABARBA D., NEWMAN E. S.
Determination of triiodothyronine concentration in human serum.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1150.
- 197 – STERLING K.
T3 thyrotoxicosis - thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels.
J. A. M. A. 1970, 213, 571.
- 198 – STERLING K., BELLABARBA D., NEWMAN E. S., BRENNER M. A.
Determination of triiodothyronine concentration in human serum.
J. Clin. Invest. 1969, 48, 1150.
- 199 – STERLING K.
The significance of circulating T3.
Recent Prog. Hormone Res . 1970, 26, 249.

200 -- STERLING K.

The importance of circulating T3.

New Engl. J. Med. 1971, 284, 271.

201 -- STERLING K., BRENNER M. A. , NEWMAN E. S.

Conversion of thyroxine to triiodothyronine in normal human subjects.

Science 1970, 169, 1099.

202 -- STERLING K., BRENNER M. A., NEWMAN E. S., ODELL W.D., BELLABARBA D.

The significance of triiodothyronine in the maintenance of euthyroid status after treatment of hyperthyroidism.

J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 729.

203 -- STERLING K., LASHOF J. C., MANN E. B.

Disappearance from serum of ¹³¹I labeled L-thyroxine and triiodothyronine in euthyroid subjects.

J. Clin. Invest. 1954, 33, 1031.

204 -- STUDER M., GREER M. A.

A study of the mechanism involved in the production of iodine deficiency goiter.

Acta Endocrinol. 1965, 49, 610.

205 -- SUNG L. C.

T3 thyrotoxicosis due to metastatic thyroid carcinoma.

J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 36, 311.

206 -- SURKS M. I.

A new radioimmunoassay for plasma L T3 measurements in thyroid disease and in a patients maintained on hormonal replacement.

J. Clin. Invest. 1972, 51, 3104.

207 -- SURKS M. I., OPPENHEIMER J. H.

Formation of iodoprotein during the peripheral metabolism of 3, 5, 3' triiodothyronine ¹²⁵I in the euthyroid man and rat.

J. Clin. Invest. 1969, 48, 685.

208 -- SURKS M.I. , OPPEHEIMER J. H.

Composition of non-extractable radioactivity formed after injection of labeled L thyroxine and 3, 5, 3' triiodothyronine in rats.

Endocrinology 1970, 87, 567.

209 -- SURKS M. I., SCHWARTZ H. L., OPPENHEIMER J. H.

Tissue iodoprotein formation during the peripheral metabolism of the thyroid hormones.

J. Clin. Invest. 1969, 48, 2168.

- 210 – SURKS M. I., SCHDLOW A. R., STOCK J. M.
Determination of iodothyronine absorption and conversion of L thyroxine (T4) to L triiodothyronine (T3) using turnover rate techniques.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 805.
- 211 – SURKS M. I., KOERNER K., DILIMAN W., OPPENHEIMER J. H.
Limited capacity binding sites for L triiodothyronine in rat liver nuclei localization to the chromatin and partial characterization of the L triiodothyronine chromatin complex.
J. Biol. Chem. 1973, 248, 7066.
- 212 – TABACHNIK M.
Thyroxine-protein interactions. I. Binding of thyroxine to human serum albumin and modified albumins.
J. Biol. Chem. 1964, 239, 1242.
- 213 – TAUROG A., PORTER J., THIO D.
Nature of the ^{131}I , I. compounds released into the thyroid veins of rabbits dogs, and cats, before and after TSH administration.
Endocrinology 1964, 74, 902.
- 214 – TAUROG A.
Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis.
Recent. Prog. Horm. Res. 1970, 26, 189.
- 215 – TOURNAIRE J.
L'intérêt clinique du dosage de la triiodothyronine.
Vie. Med. 1972, 988.
- 216 – VAISRUB
Triiodothyronine thyrotoxicosis.
J. A. M. A. 1971, 218 - 438.
- 217 – VAGENAKIS A. G., KOUTRAS D. A., BURGER A., MALAMOS B., INGBAR S. H. BRAVERMAN L. E.
Studies of serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin concentrations in endemic goiter in Greece.
J. Clin. Endocr. Metab. 1973, 37, 485.
- 218 – VALE W., BURGUS R., GUILLEMIN R.
On the mechanism of action of TRF effects of cycloheximide and actinomycin on the release of TSH stimulated in vitro by TRF and its inhibition by thyroxine
Neuroendocrinology 1968, 1, 34.

219 – VAN HERLE A. J.

T3 thyrotoxicosis. A recently recognized clinical entity. A case report and review of the literature.

Acta Clin. Belg. 1972, 27, 516.

220 – VAN ARDSEL P.Jr., HOGRESS J.R., WILLIAM R. H., ELGEE N.

Comparative distribution and fate of I 131 labeled thyroxine and triiodothyronine.

Endocrinology 1955, 55, 332.

221 – VIGNERI R., PEZZINO V., PILO A., SQUATRITO S., POLOSA P.

Considération on preliminary results from triiodothyronine (T3) catabolism and distribution studies in man.

J. Nucl. Biol. Med. 1973, 17, 113.

222 – VOLPERT E. M.

Serum T3 concentration in the iodine deficient rat.

Amer. J. Anat. 1972, 135, 187.

223 – WAHNER H. W., GORMAN C. A.

Interpretation of serum triiodothyronine levels measured by the sterling technique.

New Eng. J. Med. 1971, 284, 225.

224 – WAHNER H. W.

T3 hyperthyroidism.

Mayo Clin. Proc. 1972, 47, 938.

225 – WAHNER H. W., EMSLANDER R. F., GORMAN C. A.

Thyroid overactivity and TRG deficiency simulating « T3 hyperthyroidism ».

J. Clin. Endocr. Metab. 1971, 33, 93.

226 – WEEKE J.

Circadian variation of the serum thyrotropin level in normal subjects.

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1973, 31, 337.

227 – WERNER S. C., ROW I., RADICHEVICH

Non toxic nodular goiter with formation and release of a compound with the chromatographic mobility characteristic of triiodothyronine.

J. Clin. Endocr. Metab. 1960, 20, 1737.

228 – WOEBER K. A., SOBEL R.J., INGBAR S. H., STERLING K.

The peripheral metabolism of triiodothyronine in normal subjects and in patients with hyperthyroidism.

J. Clin. Invest. 1970, 49, 643.

229 – YALOW R. S., BERSON S. A.

Assay of plasma insulin in human subjects by immunochemical methods.
Nature (LONDON) 1959,184, 1649.

230 – YALOW R. S., BERSON A. S.

Immunoassay of plasma insulin in man.
Diabetes 1961, 10, 339.
